Aus dem Laboratorium für Pharmakologie und Toxikologie
am Fachbereich Veterinärmedizin der Freien Universität Berlin

Über die subakute Wirkung des Clonidins an Ratten

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Hans-Martin Siefert

Tierarzt aus Schüttenhofen

Berlin 1974

Journal Nr. 846

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546512_0030

Aus dem Laboratorium für Pharmakologie und Toxikologie
am Fachbereich Veterinärmedizin der Freien Universität Berlin

Über die subakute Wirkung des Clonidins an Ratten

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Hans-Martin Siefert

Tierarzt aus Schüttenhofen

Berlin 1974

Journal Nr. 846

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Vorsitzender: Prof. Dr. H. Loppnow

Referent: Prof. Dr. D. Krause

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. B. Müller-Oerlinghausen

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Tag der Promotion: 17.7.1974

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Seite

Einleitung 6

Literaturübersicht 7

A. Sedative Wirkung von Clonidin 7
B. Erregende Wirkung von Clonidin 9
C. Wirkungen von Clonidin auf die Temperaturregulation 11
D. Wirkungen von Clonidin auf Gehalt und Umsatz der zentralen biogenen Amine 11
E. Wirkungen von Clonidin auf Wachstum, Futter- und Wasserkonsum 12

Eigene Untersuchungen

METHODIK 14
Verwendete Substanzen 15
Versuchsdurchführung 16
Biochemische Bestimmungen 17
Statistische Auswertung 21
Versuchsansätze 22

ERGEBNISSE
A. Gewichtsentwicklung 31
B. Futterkonsum 38
C. Wasserkonsum 44
D. Verhalten 55
Kombinationsversuche 63
E. Biochemische Bestimmungen 67

Seite

Diskussion

A. Einflüsse von Clonidin auf die Gewichtsentwicklung und den Futterkonsum 73

B. Einflüsse von Clonidin auf den Wasserkonsum 78

C. Einflüsse von Clonidin auf das Verhalten der Versuchstiere und den zentralen Gehalt und Umsatz von NA und DA 80

Zusammenfassung 92

Summary 94

Literatur 96

Einleitung

Das 1962 von STÄHLE und Mitarbeitern zufällig entdeckte Imidazolinderivat Clonidin[+] ist das bisher einzige Anithypertensivum, das sowohl zentral als auch peripher wirksam ist.

Neben der Blutdrucksenkung besitzt diese Substanz jedoch ein weites Spektrum anderer pharmakologischer Wirkungen. Bereits sehr früh wurde neben den Kreislaufeffekten auch auf ausgeprägte Wirkungen auf das Zentralnervensystem hingewiesen (HOEFKE und KOBINGER 1966; VON DELBRÜCK 1966; NG et al 1967), die in dieser Form für ein Hochdruckmittel ungewöhnlich waren.

In der experimentellen Pharmakologie hat die Verbindung Bedeutung erlangt durch ihre Fähigkeit, zentral-nervöse α-Adrenozeptoren zu erregen (ANDÉN et al 1970). Sie erscheint somit als Schlüsselsubstanz zur Untersuchung zentral-nervöser Funktionen, die einer noradrenergen Regulation unterliegen, vorzüglich geeignet.
Gegenüber den Aminosäuren L-3,4-Dihydroxyphenylalanin (DOPA) und DL-threo-3,4-Dihydroxyphenylserin (DOPS) besitzt Clonidin den Vorteil, daß es sehr leicht ins ZNS eindringt (KOBINGER und WALLAND 1967; DELBARRE und SCHMITT 1969; EHRHARDT 1972; BROEKKAMP und VAN ROSSUM 1972) und dort selbst nicht erst decarboxyliert werden muß.
Darüber hinaus ist die Affinität von Clonidin zum α-Adrenozeptor offensichtlich noch etwas größer, als diejenige von Noradrenalin (KÜNDIG et al 1967; BROEKKAMP und VAN ROSSUM 1972).

Da bislang vornehmlich die Wirkung höherer Dosen im akuten Versuch im Mittelpunkt des Interesses stand, erschien es sinnvoll, die Substanz über einen längeren Zeitraum zu verabreichen und niedriger zu dosieren.

Ziel der Arbeit war, die Auswirkungen einer solchen Clonidin-Behandlung auf Verhalten, Wachstum, Futter- und Wasserkonsum männlicher Albinoratten festzustellen. Im weiteren Verlauf wurde versucht, eventuelle Einflüsse von Clonidin auf zentralen Gehalt und Umsatz von Noradrenalin und Dopamin aufzuzeigen.

+ 2-(2,6-Dichlorphenylamino)-2-imidazolin-hydrochlorid, St 155, Catapresan[R]

L i t e r a t u r ü b e r s i c h t

Schon sehr früh war beim Menschen nach Verabreichung von Clonidin neben der Blutdrucksenkung, Bradykardie und Mundtrockenheit eine ausgeprägte Müdigkeit ("Sedation") aufgefallen (GRAUBNER und WOLF 1966).

Beruhigung und Schlafbedürfnis sind für Antihypertensiva nicht ungewöhnliche Nebenwirkungen und unter anderem für Reserpin und α-Methyl-Dopa bekannt.

Beim Menschen kann die Wirkung sedierender Substanzen durch die Elektronystagmographie nachgewiesen werden. Clonidin verminderte die postrotatorische Nystagmusreaktion durch Auslösung einer vestibulären Habituation (VON ALBERT 1968, 1969).

Schon vor der klinischen Anwendung war die sedative Nebenwirkung von Clonidin im Tierversuch festgestellt und untersucht worden.

A. Sedative Wirkung von Clonidin

Bereits in den ersten experimentellen Untersuchungen zeigten Katzen (1.0 mg Clonidin/kg i.p.) und Hunde (0.1 mg Clonidin/kg i.v.) Zeichen von Müdigkeit und Schlafbedürfnis, zum Teil sogar ein katalepsieartiges Erscheinungsbild. Die Tiere wiesen ein gesträubtes Fell, weitgeöffnete Lidspalten und "schlaffe Extremitäten" auf (HOEFKE und KOBINGER 1966).

Auch an Ratten konnte eine dosisabhängige sedative Wirkung nach oraler Zufuhr von 0.025 - 1.0 mg Clonidin/kg (VON DELBRÜCK 1966) oder subcutaner Injektion von 0.1 - 1.0 mg Clonidin/kg (LAVERTY und TAYLOR 1969) beobachtet werden.
Die Tatsache, daß die Wirkung des Clonidins bei aller äußerer Ähnlichkeit nicht als echte Katalepsie bezeichnet werden darf,

ergibt sich daraus, daß die für eine Katalepsie typischen Symptome, die auf einem Rigor beruhen, nicht festgestellt werden können. In eigenen orientierenden Untersuchungen, mit Dosierungen bis zu 10 mg Clonidin/kg s.c., konnte das Beibehalten einer Zwangshaltung ebenso wenig beobachtet werden, wie in den unten berichteten subakuten Versuchen.

Am Kaninchen erhöhte Clonidin (0.02-1.0 mg/kg i.v.) die Schwelle für die durch retikuläre Reizung ausgelöste EEG-Weckreaktion (arousal reaction). Man faßte diese Hemmung als elektroencephalographisch faßbaren Ausdruck der "sedierenden" Wirkung dieser Verbindung auf (GOGOLÁK und STUMPF 1966).

Bei Küken führte Clonidin (0.02 µg/g i.v.) einen 4-5 Minuten andauernden Schlafzustand herbei (ZAIMIS 1970). Der schlafinduzierende Effekt wurde auch von FÜGNER (1971, 1971a) nach intraperitonealer Injektion von 0.066-5.4 mg/kg beobachtet und von DELBARRE und SCHMITT (1970, 1973) bestätigt. Diese Wirkungen konnten durch die α-Adrenozeptoren-blockierenden Substanzen Phentolamin und Tolazolin (FÜGNER 1971a) sowie Piperoxane, Dibenamin, Yohimbin, Chlorpromazin und Imipramin (DELBARRE und SCHMITT 1970, 1973) aufgehoben werden. Als besonders sicher und spezifisch erwiesen sich jedoch nur die antagonistischen Wirkungen von Piperoxane und Yohimbin.

HOLMAN und Mitarbeiter (1971) hemmten die schlafinduzierende Wirkung von Clonidin mit LSD und sprachen sich für einen zentralen sympathikomimetischen Wirkungsmechanismus als Ursache von Schlafzuständen bei Küken nach Verabreichung von Clonidin aus. In Versuchen an adulten Ratten und Katzen (50.0 mg/kg i.v.) bestätigten sie ebenfalls den schlafinduzierenden Clonidin-Effekt.

An Mäusen und Ratten führt Clonidin in einer Dosierung über 0.1 mg/kg bei jeder Applikationsart zu einer Verlängerung der Schlafzeiten nach folgenden Allgemeinanästhetika: Chloralose, Chloralhydrat, Hexobarbital, Pentobarbital; gegenüber Thiopental ist

diese Wirkung nicht ausgeprägt, wenn die Dosierung des Clonidin 0.25 mg/kg und diejenige des Thiopentals 20-25 mg/kg i.v. nicht übersteigt (KRAUSE unveröffentlichte Versuche; NG 1967; DELBARRE und SCHMITT 1970, 1973).

Clonidin (0.5 mg/kg s.c. bzw. i.p.) wirkte weiterhin auf die Ausführung einer Reihe psychopharmakologischer Testversuche - wie exploratorisches Verhalten in einem "Y-runway", "rotarod performance" und "conditioned avoidance response" - an Ratten hemmend ein und verminderte die nervös-bedingte Defäkation (NG et al 1967; LAVERTY und TAYLOR 1969).
An schwarzen Ratten wiesen LAVERTY und TAYLOR (1969) weiterhin eine Hemmung von schmerzinduzierten Aggressionen nach. Dieser Bericht steht in einem gewissen Widerspruch zu den weiter unten dargestellten Befunden und den eigenen Versuchsergebnissen.

B. Erregende Wirkung von Clonidin

Während der Beobachtung von Tieren nach Clonidin-Zufuhr war einigen Untersuchern neben der "Sedation" noch eine andere Verhaltensänderung aufgefallen.

Unmittelbar nach der Medikation (25-1000 µg Clonidin/kg per os bis zu 1.0 mg/kg s.c. oder i.p.) konnte bei Ratten und Meerschweinchen eine auffallende, dosisabhängige, manchmal bis zur Aggression gesteigerte Reizbarkeit, die von einer Piloerektion begleitet und einem "Sedationsstadium" abgelöst wurde, festgestellt werden (VON DELBRÜCK 1966; NG et al 1967; LAVERTY und TAYLOR 1969).

MORPUGRO (1968) beobachtete nach hohen subtoxischen Clonidindosen (über 10.0 mg/kg i.p.) bei Mäusen ein ausgesprochen aggressives Verhalten. Das Aufkommen dieser heftigen Kampfaktionen wurde durch Haloperidol und eine Reihe anderer Neuroleptika

verhindert, die sympathikomimetischen Clonidinwirkungen wurden dagegen nicht gehemmt (MORPUGRO 1968).

Obwohl Clonidin (1.0-3.0 mg/kg i.p.), trotz Ausprägung der sympathikomimetischen Wirkungen, die durch Reserpin induzierte "Sedation" nicht aufzuheben vermag (ANDÉN 1970a), hatten ANDÉN und Mitarbeiter (1970) an allen Ratten und Mäusen, deren motorische Aktivität durch Vorbehandlung mit Reserpin sowie dem Tyrosin-Hydroxylase-Inhibitor H 44/68 herabgesetzt worden war, nach kombinierter Verabfolgung von Apomorphin (3.0 mg/kg i.p.) und Clonidin (1.0 mg/kg i.p.) hypermotorische Phasen unter diesen Tieren festgestellt.

Die Ergebnisse mit kombinierter Anwendung von Clonidin und Apomorphin wurden auch von MAJ und Mitarbeitern (1972) bestätigt und ebenfalls nach Vorbehandlung mit α-Methyl-Tyrosin sowie FLA 63 zur Hemmung der Tyrosin-Hydroxylase bzw. Dopamin-β-Hydroxylase, die ebenfalls eine Herabsetzung der motorischen Aktivität zur Folge hat, beobachtet.
Desgleichen führten Gaben von Metatyrosin (200.0 mg/kg i.p.) + Clonidin (3.0 mg/kg i.p.) bei Mäusen Hypermotilität herbei (ANDÉN et al 1973).
Hypoxämie, die im allgemeinen die Ausbildung motorischer Hyperaktivitätsformen durch Pharmaka verhindert, vermochte die durch Clonidin + Apomorphin induzierte Aktivitätssteigerung nicht zu hemmen (BROWN und ENGEL 1973).

Nur zwei Untersuchungen beschreiben nach 1966 Verhaltensänderungen nach relativ hohen Clonidindosen während einer "chronischen" Behandlung.

NG und Mitarbeiter (1967) verabfolgten die Substanz mit dem Trinkwasser (etwa 1.2 mg/kg) und beobachteten an Ratten die schon beschriebene "Sedation" und einen ausgeprägten "Torpor". Jedoch vom 6. Tage an bis zum Ende des Experimentes am 14. Tage konnten sie - manchmal nach Reizung, gelegentlich auch spontan - Ausbrüche heftiger Kampfaktionen unter den Tieren feststellen.

LAVERTY und TAYLOR (1969) verabreichten normotensiven wie hyperten-

siven Ratten Clonidin subcutan (0.2 mg/kg) und über das Trinkwasser (1. Woche 3.0 mg/Liter, 2. Woche 6.0 mg/Liter). Auch in Ihren Versuchen begannen nach 3-6 Tagen die Versuchstiere sich gegenseitig anzugreifen und zu beißen. Die Kampfhandlungen waren so heftig, daß die Ratten nach 14 Tagen zahlreiche Narben aufwiesen.

C. Wirkungen von Clonidin auf die Temperaturregulation

Clonidin weist auch einen hemmenden Einfluß auf die Temperaturregulation auf und führt beim Menschen zu einer Verminderung der Schweißsekretion nach körperlicher Belastung (WENDT und CASPERS 1968).

An der Ratte konnte nach subcutaner und intraperitonealer Applikation dieser Substanz, sowie nach Microinjektionen in die Cisterna magna und den rostralen Hypothalamus, ein schneller Abfall der rectalen Körpertemperatur herbeigeführt werden (LAVERTY und TAYLOR 1969; TSOUCARIS-KUPFER und SCHMITT 1972).

An Schafen und Ziegen vorgenommene Injektionen kleinster Clonidindosen in den lateralen Gehirnventrikel hatten ebenfalls einen hemmenden Einfluß dieser Substanz auf die Temperaturregulation gezeigt (MASKREY et al 1970).

D. Wirkungen von Clonidin auf Gehalt und Umsatz der zentralen biogenen Amine

Aufgrund seiner ausgeprägten Wirkungen auf das Zentralnervensystem versuchte man, eventuelle Einflüsse des Clonidin auf Spiegel und Umsatz der zentralen biogenen Amine aufzudecken.

NG und Mitarbeiter hatten bereits 1967 - ohne Angabe der Methodik - erstmals die Konzentrationen an Noradrenalin, Dopamin, deren Metaboliten und 5-Hydroxytryptamin nach Verabreichung von Clonidin (0.5-1.0 mg/kg s.c.) bestimmt. Sowohl am Gesamthirn als auch in verschiedenen Gehirnabschnitten traten bei Ratten keine Veränderungen auf, während bei Meerschweinchen nach Verabfolgung der gleichen Dosis die Konzentrationen der Catecholamine und der Gehalt an Normetanephrin und 3-Methoxytyramin um 10-30 % erhöht waren.

LAVERTY und TAYLOR (1969) bestätigten diese Ergebnisse, konnten aber nach Gabe einer hohen Clonidindosis (2.5 mg/kg s.c.) auch bei Albinoratten einen erhöhten Noradrenalinspiegel in allen Gehirnabschnitten mit Ausnahme des Corpus striatum feststellen. Versuche mit Radioisotopen deckten für Noradrenalin eine vermehrte Rückspeicherung ohne Änderung des Umsatzes auf.

ANDÉN und Mitarbeiter (1970) führten nach Hemmung der Tyrosin-Hydroxylase bzw. Tryptophan-Hydroxylase Umsatzbestimmungen durch und stellten nach Zufuhr von 5-100 µg Clonidin/kg i.p. eine verminderte Abnahme an zentralem Noradrenalin und 5-Hydroxytryptamin fest, während für Dopamin keine auffälligen Veränderungen nachgewiesen werden konnten. Haloperidol und Phenoxybenzamin erwiesen sich auch hier als antagonistische Verbindungen. Im Zuge dieser Untersuchungen konnten sie beweisen, daß Clonidin zusätzlich zu den peripheren auch zentrale Noradrenalin-Rezeptoren stimuliert.

Die nach Hemmung der Dopamin- β-Hydroxylase durch FLA 63 hervorgerufene Noradrenalin-Verarmung im Gehirn wurde bei Ratten durch Clonidin (100 µg/kg i.p.) eingeschränkt (CORRODI et al 1970).

E. Wirkungen von Clonidin auf Wachstum, Futter- und Wasserkonsum

Über eventuelle Auswirkungen von Clonidin auf Wachstum, Futter-

und Wasserkonsum liegen bisher nur wenige experimentelle Befunde vor.
VON DELBRÜCK (1966) beschrieb für Ratten nach oraler Applikation dieser Substanz (25-1000 µg Clonidin/kg/d) eine dosisabhängige Reduktion der Futteraufnahme, die von LE DOUAREC und Mitarbeitern (1972) bestätigt wurde. Dagegen steigerten Microinjektionen dieser Verbindung in den Hypothalamus und lateralen Gehirnventrikel von Ratten die Futteraufnahme trotz Ausbildung einer deutlichen "Sedation" (HOLMAN et al 1971; LE DOUAREC et al 1972; BROEKKAMP und VAN ROSSUM 1972).
Die gesteigerte Nahrungsaufnahme konnte durch Phentolamin vollständig blockiert werden (BROEKKAMP und VAN ROSSUM 1972).

Versuche an Hunden ergaben, daß bei oraler Zufuhr niedrige Clonidindosen (0.05-0.75 mg/kg) eine Steigerung, höhere (1.0-4.0 mg/kg) dagegen eine Verminderung des Futterkonsums zur Folge hatten. Die Wirkung der höheren Dosen wurde durch Piperoxane vollständig, durch Yohimbin, 883 F und Phentolamin teilweise gehemmt (LE DOUAREC et al 1972).

Über Veränderungen im Wasserverbrauch nach Verabfolgung von Clonidin liegen nur widersprüchliche Angaben vor.

Für Ratten wurde eine dosisabhängige Erhöhung der Wasseraufnahme nach oraler Applikation (25-1000 µg/kg/d) beschrieben (VON DELBRÜCK 1966).
LE DOUAREC und Mitarbeiter (1971) dagegen registrierten bei diesen Tieren eine Verminderung der Flüssigkeitsaufnahme nach subcutaner Applikation von 0.1 mg Clonidin/kg. Tolazolin, Phentolamin und Piperoxane wirkten hier antagonistisch.

Die gesamte Literatur über die Wirkungen des Clonidin enthält lediglich einen Hinweis auf eine Beeinflussung der Gewichtszunahme.
VON DELBRÜCK beschrieb 1966 eine dosisabhängige Einschränkung des Wachstums von Ratten nach oraler Medikation von 25-1000 µg Clonidin/kg/d.

Eigene Untersuchungen

METHODIK

Alle Versuche wurden an männlichen Wistar - II - und Sprague - Dawley - Ratten (Inst.f. Versuchstierkunde der FU Berlin bzw. Tierzüchterei Brünger - D 4801 Bokel) unterschiedlicher Gewichtsklassen durchgeführt.
Die Bezeichnung der einzelnen Gruppen wurde so gewählt, daß aus ihr die Konzentration des verabreichten Clonidins (A = 1.0 mg/Liter, B = 2.5 mg/Liter, C = 5.0 mg/Liter und D = 10.0 mg/Liter), der jeweilige Versuchsansatz (römische Ziffer vor der Konzentrationsangabe - z.B. IA = I Versuchsansatz 1.0 mg Clonidin/Liter), sowie Alter bzw. besonderer Verwendungszweck (Index nach der Konzentrationsangabe - J = juvenile Tiere, A = Verwendung für analytische Bestimmungen; z.B. II D_J = juvenile Tiere, denen im II Versuchsansatz 10.0 mg Clonidin/Liter verabreicht wurden; I D_A = adulte Tiere, denen 10.0 mg Clonidin/Liter verabfolgt wurden und die für analytische Bestimmungen herangezogen wurden) hervorgeht.

Die Unterbringung der Tiere erfolgte in konventioneller Haltung in Makrolon-Standartkäfigen Typ III, die in einem vollklimatisierten Raum (30 Luftwechsel/Stunde) aufgestellt waren. Die Raumtemperatur betrug 23 $\pm$ 1° C, die relative Luftfeuchtigkeit 53 $\pm$ 5 %.
Die Beleuchtung in dem fensterlosen Raum war täglich von 7 - 19 Uhr eingeschaltet; zum Zwecke einer eventuellen Beobachtung während der Dunkelheit war eine 15 Watt-Birne angebracht, die eine indirekte Beleuchtung von der Raumdecke bewirkte.
Pro Käfig wurde jeweils ein Kollektiv von 5 Ratten willkürlich zusammengestellt.
Es wurden insgesamt 5 Versuchsansätze durchgeführt (I : vom 21.5.1973 - 15.7.1973 (bzw. 25.6.1973), II : vom 9.7.1973 - 23.8.1973, III : 25.9.1973 - 9.10.1973, IV : 19.11.1973 - 30.11.1973, V : 10.12.1973 - 21.12.1973).

Etwa 3-5 Tage vor dem Versuchsbeginn wurden die Tiere in den oben beschriebenen Raum verbracht. Der Zeitpunkt erstmaliger Clonidin-Zufuhr, die in allen Versuchsansätzen nachmittags zwischen 15.30 und 16.30 Uhr erfolgte, wurde als Tag 0 bezeichnet. Die Tage vor Beginn der Behandlung, an welchen erste Messungen erfolgten, wurden mit einem negativen Vorzeichen versehen.

Als Nahrung stand den Tieren ausschließlich pelletiertes Futter (altromin - R/Altrogge Spezialfutterwerk - D 4937 Lage) ad libitum zur Verfügung. Die Flüssigkeitszufuhr erfolgte ebenfalls uneingeschränkt (Tränkeflaschen aus Makrolon - 300 ml - mit Edelstahlkappe).
Gewichtszunahmen, Futter- und Wasserkonsum wurden stets zur gleichen Uhrzeit ermittelt.

Die Durchführung der biochemischen Bestimmungen erfolgte im Laufe des Vormittags, um annähernd konstante Versuchsbedingungen zu schaffen und eventuelle tageszeitliche Einflüsse auf den Gehalt der untersuchten Amine weitgehend einzuschränken.

Verwendete Substanzen:

(alphabetisch geordnet)

Apomorphin	(Apomorphin. hydrochloricum "Woelm", ICN Pharmaceuticals, ehem. Woelm, Eschwege)
Clonidin	(Catapresan^{R}, C.H. Boehringer Sohn, Ingelheim)
Haloperidol	(Haloperidol - Janssen^{R}, Janssen GmbH, Düsseldorf)
α -MpT	(dl-α-Methyltyrosin, AB Biotec, Stockholm, Schweden)
Yohimbin	(Yohimbin - Spiegel^{R}, Kali-Chemie AG, Hannover)

Lösungen von Clonidin, Haloperidol und Yohimbin konnten mit Aqua bidest. hergestellt werden. Apomorphin und α -MpT lösten sich nicht in Wasser; diese Substanzen mußten deshalb zusätzlich mit 1 n HCl angesäuert, im Wasserbad leicht erwärmt und anschließend mit NaOH bis auf einen pH von 3.9-5.4 neutralisiert werden. Sowohl die Clonidin^{+}-Stammlösung (1.0 bzw. 10.0 mg/ml) als auch die jeweiligen Verdünnungen wurden bei + 4°C lichtgeschützt aufbewahrt.
Alle anderen Lösungen wurden erst unmittelbar vor Gebrauch hergestellt. Die Konzentration wurde so gewählt, daß pro 100 g Körpergewicht 0.1 ml Lösung injiziert werden konnte. Lediglich von der α -MpT-Lösung wurden 0.05 ml/100 g Körpergewicht appliziert.
Die Stabilität der Clonidinlösungen in den Tränkeflaschen wurde 3 mal wöchentlich kontrolliert; bei keiner Kontrolle war ein Verlust von mehr als 10 % des eingesetzten Clonidins festzustellen.

Versuchsdurchführung:

Die Aufteilung der Tiere auf die einzelnen Versuchsansätze und das an ihnen durchgeführte Versuchsprogramm geht aus den Tabellen 1-9 hervor.
Den Tieren wurde über einen längeren Zeitraum Clonidin in den unten angegebenen Konzentrationen über das Trinkwasser verabreicht, nach Ablauf der Behandlungsdauer erhielten sie Aqua bidest.
Einer annähernd gleichen Anzahl Kontrolltieren stand normales Leitungs- (I Versuchsansatz) bzw. destilliertes Wasser (II- V Versuchsansatz) zur Verfügung.
Im Laufe der Versuche wurde das Verhalten der Tiere mehrmals täglich beobachtet und mit dem der Kontroll-Ratten verglichen.

+ Für die freundliche Überlassung von Catapresan^{R} bin ich Herrn Dr. H. Wick und der Firma Boehringer Ingelheim zu Dank verpflichtet.

Der Wasserkonsum jedes Kollektivs wurde täglich durch Einwägen eines bestimmten Volumens bzw. Rückwägen des Restinhaltes am folgenden Tag ermittelt.
Ebenso wurde der Futterkonsum der einzelnen Tiergruppen in Abständen von 2-3 Tagen durch Einwägen der angebotenen Pellets und Rückwägen des Restfutters bestimmt. Dabei wurden eventuelle Futterverluste, wie in die Einstreue herabgefallene Pelletreste, vernachlässigt.
Mit Hilfe des arithmetischen Mittels, unter Berücksichtigung der Zeit, wurde aus den "Kollektivwerten" der durchschnittliche Konsum pro Tier und Tag ermittelt.

Die Gewichtskontrollen erfolgten regelmäßig in Abständen von 1 bzw. 3 Tagen.

Kombinationsversuche (akute Eingriffe) während der Behandlung oder biochemische Bestimmungen wurden 1-2 Stunden nach Verbringen der Tiere in einen anderen Raum durchgeführt.

Biochemische Bestimmungen:

Für eine fluorometrische Bestimmung des Gehaltes an Noradrenalin (NA) und Dopamin (DA) im Stammhirn, sowie für Umsatzbestimmungen nach Hemmung der Tyrosin-Hydroxylase durch Vorbehandlung mit α -Methyl-para-Tyrosin (α-MpT), wurden jeweils mindestens 5 Versuchstiere und ebenso viele Kontrollen in den unten angegebenen Zeitabständen verwendet.

Präparation:

Die Tiere wurden ohne vorherige Betäubung durch einen schnellen Scherenschlag decapitiert, um eventuelle störende Faktoren wie Stress, Schmerzempfinden oder Schockzustände weitgehend auszuschließen.

Nach Einführen des Untermessers einer stumpfen Schere mit gebogener Spitze in das foramen occipitale magnum wurde durch Schnitte in Richtung der lateralen Augenwinkel ein annähernd keilförmiges Stück des Schädeldaches von der übrigen Kalotte abgetrennt, das sich leicht nach nasal klappen ließ.
Mit Hilfe einer kleinen Hakenpinzette und einem Skalpell wurde das Kleinhirn abgetragen. Das Abheben der Hemisphären von Mittel- und Zwischenhirn-Anteilen war durch zwei zur fissura longitudinalis cerebri paramedian geführte Schnitte erleichtert.

Durch einen Querschnitt hinter dem Thalamus wurden noch vorhandene Verbindungen zwischen den freigelegten Stammhirn-Anteilen und den Hemisphären gelöst und zurückgebliebene Großhirnsubstanz, die sich durch eine hellere Farbe von den Stammhirn-Anteilen abhebt, freipräpariert. Ein Querschnitt durch die Medulla oblongata in Höhe der pons cerebri schloß die Präparation des für die Analyse bestimmten Stammhirns ab, dessen Gewicht je nach Alter des Tieres 350-450mg betrug.
Vom Augenblick der Tötung bis zur Beendigung der Präparation verstrichen etwa 60 Sekunden.

Analyse:

Die Bestimmung des zentralen Gehaltes an NA und DA erfolgte nach der Methode von CHANG (1964).
Sie ist relativ schnell und leicht auszuführen und zeichnet sich durch eine hohe Empfindlichkeit (10-20 ng) aufgrund sehr niedriger Eigenfluoreszenz der Leerwerte aus.

Durch Kombination von Butanol-Extraktion und Aluminiumoxyd-Adsorption werden die Catecholamine isoliert, anschließend oxydiert und im Fluorometer quantitativ bestimmt.

a) Isolierung der Catecholamine:
Das für die Analyse bestimmte Präparat wurde in 10.0 ml gekühltem Butanol-HCl, dem vorher 0.3 g NaCl zugefügt worden waren, homogenisiert.

5.0 ml des nach Zentrifugieren (5 Min.) erhaltenen Überstandes wurden mit 10.0 ml n-Heptan und 5.0 ml aqua bidest. geschüttelt (2 Min.) und abermals zentrifugiert (5 Min.).
Nach Absaugen der überstehenden organischen Phase wurden 4.0 ml der Restflüssigkeit (wässrige Phase) mit 200 mg Aluminiumoxyd und 1.0 ml aqua bidest. in einem verschließbaren Zentrifugenglas versetzt und durch Zugabe von 1.0 ml 2 m Na-Acetatlösung auf einen pH von 7.0-7.5 eingestellt.
Erneutes Schütteln (5 Min.) sicherte eine ausreichende Adsorption der Catecholamine an das Aluminiumoxyd.
Nach anschließendem Zentrifugieren (5 Min.) wurde der Überstand mit einer Glaskapillare sorgsam abgesaugt und die Catecholamine durch Zufügen von 3.0 ml 0.1 m Essigsäure unter Schütteln (5 Min.) aus dem Aluminiumoxyd eluiert. Durch Zugabe von 0.2 ml einer 0.1 m EDTA-Reagenzlösung (3.72 g Titriplex III in 100.0 ml 1 m Na-Acetatlösung, pH 6.7-7.0) wurde ein pH von etwa 6.5 eingestellt.

b) Oxydation der Catecholamine:
Hinzufügen von 0.1 ml einer 0.1 n alkoholischen Jodlösung (1.27 g doppelt sublimiertes Jod in 100.0 ml absolutem Äthanol) führte zu einer Oxydation der Catecholamine, die nach genau 2 Minuten durch Zugabe von 0.2 ml einer alkalischen Sulfitlösung (1 ml wässrige 25 %ige Na-Sulfitlösung + 9.0 ml 5 n NaOH) unterbrochen wurde.
Nach einer weiteren Wartezeit von 2 Minuten führte der Zusatz von 0.2 ml einer 5 n Essigsäure eine Einstellung der Lösung auf einen pH von 5.4 herbei.

c) Messung der Fluoreszenz:
Die Fluoreszenz zur quantitativen DA-Bestimmung konnte bereits nach kurzer Erhitzung (Wasserbad 110°C, 5 Min.)

gemessen werden, während die Lösungen für die NA-Bestimmungen zunächst 60 Minuten lang bei Zimmertemperatur und vor Einwirkung von Sonnenlicht geschützt, aufbewahrt wurden.
Für die DA-Bestimmung wurde das Spektralfluorometer (Zeiss-PMQ III mit 2 Monochromatoren M4Q III) auf eine Anregungswellenlänge von 320 nm sowie eine Fluoreszenzwellenlänge von 370 nm eingestellt.
Die Anregungswellenlänge für die später folgende Fluoreszenzmessung zur NA-Bestimmung betrug 385 nm, die benötigte Fluoreszenzwellenlänge 485 nm.
Die Proben wurden in Quarzküvetten gefüllt und gegen eine Chinidin-Standardlösung (2 µg/ml für DA, 0.1 µg/ml für NA) gemessen.
Aus der bestimmten Fluoreszenz ließ sich nach Abzug des durchschnittlichen Leerwertes mit Hilfe einer Eichkurve unter Berücksichtigung des Verdünnungsfaktors und der von CHANG angegebenen Ausbeute (65-80 %) der Gehalt an zentralem NA bzw. DA in µg/g Gehirnpräparat ermitteln.

Statistische Auswertung:

Für die graphischen Darstellungen wurde das arithmetische Mittel ($\bar{x}$) der jeweiligen Tageswerte in einem Koordinatensystem gegen die Zeit aufgetragen und die Standardabweichung vom Mittelwert, die nach der Formel

$$s = \sqrt{\frac{\Sigma x^2 - (\bar{x} \cdot \Sigma x)}{n - 1}}$$

bestimmt wurde, ebenfalls eingezeichnet.

Regressionsgeraden wurden mit Hilfe der Formeln

$$\hat{a} = \bar{y} - \hat{b}\,\bar{x}$$

$$\hat{b} = \frac{\bar{y}_3 - \bar{y}_1}{\bar{x}_3 - \bar{x}_1}$$

$$y = \hat{a} + \hat{b}\,x$$

ermittelt (BARTETT 1968).

Die Bestimmung der Signifikanzwerte eventueller Differenzen erfolgte mit dem t - Test nach Student.

I Versuchsansatz

verwendete Tiere: männl. Wistar-II-Ratten (130-190 g)
juvenile männl. Wistar-II-Ratten (63 -114 g)

Tabelle 1

Bezeichnung	Anzahl der Tiere (n)	Dosierung (Clonidin/Liter)	Clonidinaufnahme (pro Tier und Tag)	Behandlungsdauer (Tage)	Versuchsdauer (Tage)
Kontrollen	30				55
$Kontrollen_J$	10				35
Gr. I A	10	1.0 mg	26 - 30 µg	45	55
Gr. I B	10	2.5 mg	60 - 70 µg	45	55
Gr. I D	10	10.0 mg	130 - 350 µg	24	35
Gr. $I D_J$	10	10.0 mg	120 - 320 µg	24	35
Gr. $I D_A$	10	10.0 mg	130 - 290 µg	13 bzw. 14	13 bzw. 14
Kontrollen	10				13 bzw. 14

Im Laufe der subakuten Clonidin-Behandlungen wurden an diesen Tieren folgende Kombinationsversuche (akute Eingriffe) durchgeführt:

Tabelle 2

	Gruppe	Anzahl der Tiere (n)	Behandlungstag	verabreichte Substanz	Dosis (mg/kg)	Applikationsart
	Kontrollen	20		Apomorphin	0.5	i.v.
Versuch a	Gr. I A	10	36	Apomorphin	0.5	i.v.
	Gr. I B	10	36	Apomorphin	0.5	i.v.
	Kontrollen	20		Apomorphin	0.5	s.c.
Versuch b	Gr. I A	10	45	Apomorphin	0.5	s.c.
	Gr. I B	10	45	Apomorphin	0.5	s.c.

II Versuchsansatz

verwendete Tiere: männl. Sprague-Dawley-Ratten (191-284 g)
juvenile männl. Sprague-Dawley-Ratten (95-134 g)

Tabelle 3

Bezeichnung	Anzahl der Tiere (n)	Dosierung (Clonidin/Liter)	Clonidinaufnahme (pro Tier und Tag)	Behandlungsdauer (Tage)	Versuchsdauer (Tage)
Kontrollen	10				45
$Kontrollen_J$ (juvenil)	30				45
Gr. II A	12	1.0 mg	20 - 28 µg	39	45
Gr. II A_J	10	1.0 mg	20 - 29 µg	39	45
Gr. II B	15	2.5 mg	50 - 70 µg	39	45
Gr. II B_J	10	2.5 mg	45 - 80 µg	39	45
Gr. II C	10	5.0 mg	65 - 135 µg	39	45
Gr. II C_J	10	5.0 mg	75 - 155 µg	39	45
Gr. II D	15	10.0 mg	160 - 280 µg	39	45
Gr. II D_J	10	10.0 mg	100 - 260 µg	39	45

Im Laufe der subakuten Clonidin-Behandlungen wurden an diesen Tieren (II Versuchsansatz) folgende Kombinationsversuche (akute Eingriffe) durchgeführt:

Tabelle 4

	Gruppe	n	Behandlungstag	Art der Vorbehandlung	Dosis (mg/kg)	Vorbehandlungs-zeit	Verabreichte Substanz	Dosis (mg/kg)
	Kontrollen	5					Apomorphin	0.5 (s.c.)
Versuch c	Gr. II A	5	8				Apomorphin	0.5 (s.c.)
	Gr. II B	5	8				Apomorphin	0.5 (s.c.)
	Gr. II C	5	8				Apomorphin	0.5 (s.c.)
	$Kontrollen_J$	3					Apomorphin	0.5 (s.c.)
Versuch d	$Kontrollen_J$	5		Haloperidol	0.1 (s.c.)	3 Stunden	Apomorphin	0.5 (s.c.)
	$Kontrollen_J$	2		Haloperidol	0.2 (s.c.)	3 Stunden	Apomorphin	0.5 (s.c.)
	Gr. II D	5	14	Haloperidol	0.1 (s.c.)	3 Stunden	Apomorphin	0.5 (s.c.)
	$Kontrollen_J$	5					Apomorphin	0.5 (s.c.)
Versuch e	Gr. II C_J	5	15				Apomorphin	0.5 (s.c.)

Tabelle 4 (Fortsetzung I)

	Gruppe	n	Behandlungstag	Art der Vorbehandlung	Dosis (mg/kg)	Vorbehandlungs-zeit	Verabreichte Substanz	Dosis (mg/kg)
Versuch f	Kontrollen$_J$	5					Apomorphin	0.5 (s.c.)
	Kontrollen$_J$	5		Yohimbin	2.0 (s.c.)	20 Minuten	Apomorphin	0.5 (s.c.)
	Gr. II B$_J$	5	21	Yohimbin	2.0 (s.c.)	20 Minuten	Apomorphin	0.5 (s.c.)
	Gr. II D$_J$	5	21	Yohimbin	2.0 (s.c.)	20 Minuten	Apomorphin	0.5 (s.c.)
Versuch g	Kontrollen$_J$	5					Yohimbin	5.0 (s.c.)
	Gr. II B$_J$	5	29				Yohimbin	5.0 (s.c.)
	Gr. II D$_J$	5	29				Yohimbin	5.0 (s.c.)
Versuch h	Kontrollen$_J$	4					Apomorphin	0.5 (s.c.)
	Kontrollen$_J$	3		Haloperidol	0.1 (s.c.)	1 Stunde	Apomorphin	0.5 (s.c.)
	Kontrollen$_J$	3		Haloperidol	0.2 (s.c.)	1 Stunde	Apomorphin	0.5 (s.c.)
Versuch i	Kontrollen$_J$	4					Apomorphin	0.5 (s.c.)
	Kontrollen$_J$	3		Haloperidol	0.1 (s.c.)	30 Minuten	Apomorphin	0.5 (s.c.)
	Kontrollen$_J$	3		Haloperidol	0.2 (s.c.)	30 Minuten	Apomorphin	0.5 (s.c.)

Tabelle 4 (Fortsetzung II)

	Gruppe	n	Behandlungstag	Art der Vorbehandlung	Dosis (mg/kg)	Vorbehandlungs-zeit	Verabreichte Substanz	Dosis (mg/kg)
Versuch j	Kontrollen$_J$	3					Apomorphin	0.5 (s.c.)
	Kontrollen	3		Yohimbin	1.0 (i.v.)	20 Minuten	Apomorphin	0.5 (s.c.)
	Gr. II D	5	38	Yohimbin	1.0 (i.v.)	20 Minuten	Apomorphin	0.5 (s.c.)
Versuch k	Kontrollen$_J$	3					Apomorphin	0.5 (s.c.)
	Gr. II D$_J$	3	39				Apomorphin	0.5 (s.c.)
	Gr. II D$_J$	4	39	Yohimbin	1.0 (i.v.)	20 Minuten	Apomorphin	0.5 (s.c.)
Vorversuch:	Kontrollen$_J$	3		Haloperidol	0.1 (s.c.)	60 Minuten	Apomorphin	0.5 (s.c.)
	Kontrollen$_J$	3					Apomorphin	0.5 (s.c.)
Versuch l	Kontrollen$_J$	4					Apomorphin	0.5 (s.c.)
	Gr. II D$_J$	2	39				Apomorphin	0.5 (s.c.)
	Gr. II D	2	39				Apomorphin	0.5 (s.c.)
	Gr. II D$_J$	3	39	Haloperidol	0.2 (s.c.)	60 Minuten	Apomorphin	0.5 (s.c.)
	Gr. II D	3	39	Haloperidol	0.1 (s.c.)	60 Minuten	Apomorphin	0.5 (s.c.)

Tabelle 4 (Fortsetzung III)

	Gruppe	n	Behandlungstag	Art der Vorbehandlung	Dosis (mg/kg)	Vorbehandlungs-zeit	verabreichte Substanz	Dosis (mg/kg)
Versuch m	Kontrollen$_J$	5					Apomorphin	0.5 (s.c.)
	Gr. II D	3	39	Haloperidol	0.1 (s.c.)	60 Minuten	Apomorphin	0.5 (s.c.)
	Gr. II D	2	39	Haloperidol	0.2 (s.c.)	60 Minuten	Apomorphin	0.5 (s.c.)
	Gr. II B$_J$	3	39	Haloperidol	0.1 (s.c.)	60 Minuten	Apomorphin	0.5 (s.c.)
	Gr. II B$_J$	2	39	Haloperidol	0.2 (s.c.)	60 Minuten	Apomorphin	0.5 (s.c.)
Versuch n	Kontrollen$_J$	5					Apomorphin	0.5 (s.c.)
	Gr. II D	3	40 (= 1.Entzugstag)				Apomorphin	0.5 (s.c.)
	Gr. II D$_J$	3	40 (= 1.Entzugstag)				Apomorphin	0.5 (s.c.)
	Gr. II B$_J$	5	40 (= 1.Entzugstag)				Apomorphin	0.5 (s.c.)

III Versuchsansatz

Verwendete Tiere: männl. Sprague-Dawley-Ratten (126-170 g)

Tabelle 5

Bezeichnung	Anzahl der Tiere (n)	Dosierung (Clonidin/Liter)	Clonidinaufnahme (pro Tier und Tag)	Behandlungsdauer (Tage)	Versuchsdauer (Tage)
Kontrollen	35				11
Gr. IV D$_A$	35	10.0 mg	100 - 218 µg	bis 11	11

IV Versuchsansatz

Verwendete Tiere: männl. Sprague-Dawley-Ratten (134 - 160 g)

Tabelle 6

Bezeichnung	Anzahl der Tiere (n)	Dosierung (Clonidin/Liter)	Clonidinaufnahme (pro Tier und Tag)	Behandlungsdauer (Tage)	Versuchsdauer (Tage)
Kontrollen	35				11
Gr IV D_A	35	10.0 mg	130 - 216 µg	bis 11	11

Im Laufe der subakuten Clonidin-Behandlung wurde an diesen Tieren (IV Versuchsansatz) der zentrale Gehalt an Noradrenalin und Dopamin im Stammhirn fluorometrisch bestimmt.

Tabelle 7

biochemische Bestimmung von NA und DA am Behandlungstag	Anzahl der behandelten Tiere (n)	Anzahl der Kontrollen (n)
1	5	5
3	5	5
3 (Wdh)	5	5
5	5	5
7	5	5
9	5	5
11	5	5

V Versuchsansatz

verwendete Tiere: männl. Sprague-Dawley-Ratten (122-138 g)

Tabelle 8

Bezeichnung	Anzahl der Tiere (n)	Dosierung (Clonidin/Liter)	Clonidinaufnahme (pro Tier und Tag)	Behandlungsdauer (Tage)	Versuchsdauer (Tage)
Kontrollen	40				11
Gr. V D_A	55	10,0 mg	110 - 230 µg	bis 11	11

Im Laufe der subakuten Clonidin-Behandlung wurde an diesen Tieren (V Versuchsansatz) der zentrale Gehalt an Noradrenalin und Dopamin - nach Hemmung der Tyrosin-Hydroxylase durch α-Methyl-para-Tyrosin (α-MpT) - im Stammhirn fluorometisch bestimmt (Umsatzbestimmungen).

Tabelle 9

biochemische Bestimmungen von NA und DA am Behandlungstag	Anzahl der behandelten Tiere (n)	Zeit der Vorbehandlung mit 100 mg α-MpT(i.p.)	Anzahl der Kontrollen (n)	Zeit der Vorbehandlung mit 100 mg α-MpT(i.p.)
1	5	2 Stunden	5	2 Stunden
1 (Wdh)	5	2 Stunden	5	2 Stunden
3	5	2 Stunden	5	2 Stunden
3 (Wdh)	5	3 Stunden	5	3 Stunden
5	5	3 Stunden	5	3 Stunden
7	5	3 Stunden	5	3 Stunden
9	5	3 Stunden	5	3 Stunden
9 (Wdh)	5	3 Stunden	4	3 Stunden
9 (Wdh)	4	keine Vorbehandlung		

ERGEBNISSE

Versuchsansätze I und II (III-V)

A. Gewichtsentwicklung

Die Verabreichung von Clonidin führte in allen Versuchsgruppen zu einer dosisabhängigen Einschränkung der Gewichtszunahme im Vergleich zu der der Kontrollen (s. Abb. 1 - 6).

Nach Zufuhr von 5.0 und 10.0 mg Clonidin/Liter Trinkwasser (Gr. II C bzw. Gr. I D, II D, III D, IV D) konnten bei adulten Tieren bis zum 8. bzw. 10. bzw. 2. Tag der Behandlung sogar Gewichtsverluste festgestellt werden. Diese betrugen, bezogen auf das durchschnittliche Körpergewicht unmittelbar vor Beginn der Behandlung, bis zu 9 %. Danach wiesen auch die Tiere dieser Gruppen wieder leichte Gewichtszunahmen auf (s. Abb. 4 - 9). Am deutlichsten geht die Diskrepanz in der Entwicklung des Körpergewichts zwischen Versuchs- und Kontrolltieren nach der Verabreichung von 10.0 mg Clonidin/Liter Trinkwasser hervor (s. Tab. 10).

Tabelle 10

Gewichtsverhältnisse zwischen Versuchstieren (in %) und Kontrollen (= 100 %) unmittelbar vor dem Clonidinentzug.

Behandlung (Clonidin/Liter)	Körpergewicht	%	
Kontrollen	100		
1.0 mg (adulte Tiere)	92 (Gr. I A)	97	(Gr. II A)
(juvenile Tiere)		91	(Gr. II A_J)
2.5 mg (adulte Tiere)	85 (Gr. I B)	90	(Gr. II B)
(juvenile Tiere)		83	(Gr. II B_J)
5.0 mg (adulte Tiere)		80	(Gr. II C)
(juvenile Tiere)		77	(Gr. II C_J)
10.0 mg (adulte Tiere)	69 (Gr. I D)	74	(Gr. II D)
(juvenile Tiere)	68 (Gr. I D_J)	67	(Gr. II D_J)

Nach dem Absetzen der Clonidinzufuhr konnten auffällige Gewichtszunahmen in allen Versuchsgruppen festgestellt werden. Diese erfolgten innerhalb der Gruppen I B, I D, II D und II C erst nach leichten Gewichtsverlusten (s. Abb. 4 und 6).

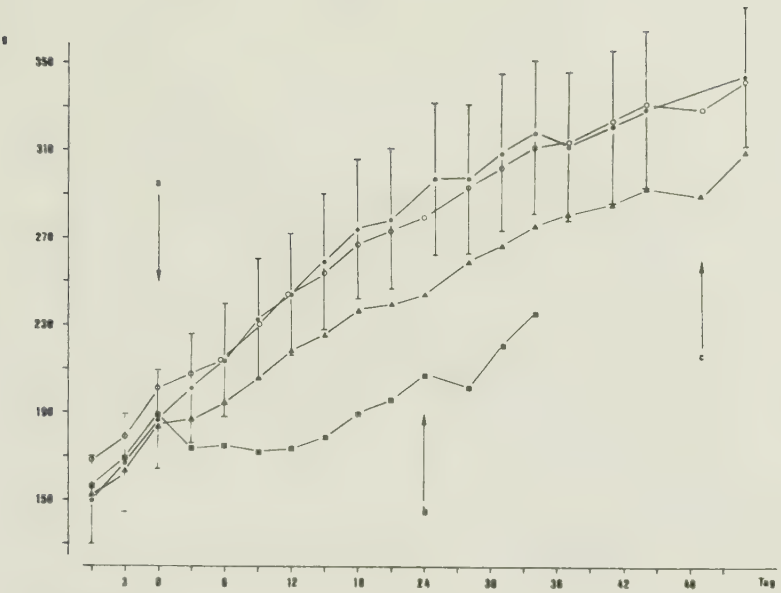


Abbildung 1

Gewichtsentwicklung von Ratten
während subakuter Verabreichung von Clonidin

Die Ordinate gibt das durchschnittliche Gewicht (Gramm) pro Tier, die Abszisse den Behandlungstag an. Die Standardabweichung vom arithmetischen Mittel ist vertikal eingezeichnet.

● ——— ● Kontrolltiere (n=30)

○ ——— ○ 1.0 mg Clonidin/Liter (Gr. I A, n=10)

▲ ——— ▲ 2.5 mg Clonidin/Liter (Gr. I B, n=10)

■ ——— ■ 10.0 mg Clonidin/Liter (Gr. I D, n=10)

Pfeil a: Beginn der Verabreichung von Clonidin
Pfeil b: Entzug von Clonidin bei Gr. I D
Pfeil c: Entzug von Clonidin bei Gr. I A und Gr. I B

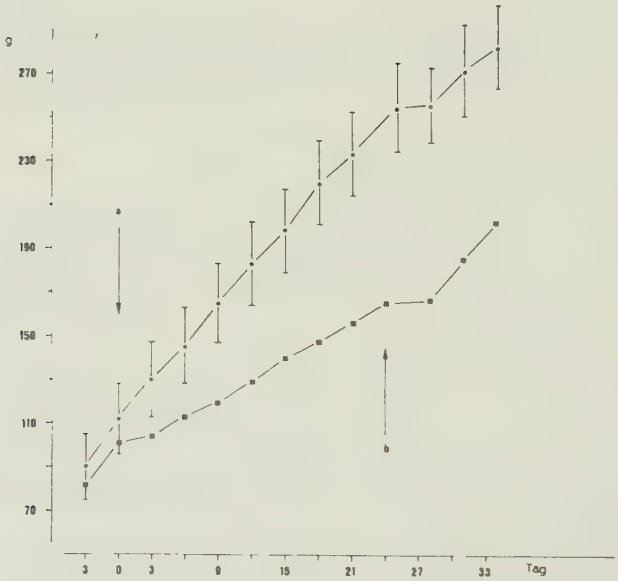


Abbildung 2

Gewichtsentwicklung juveniler Ratten
während subakuter Verabreichung von Clonidin

Legende wie zu Abb. 1

● ——————— ● Kontrolltiere $_J$ (n=10)

■ ——————— ■ 10.0 mg Clonidin/Liter (Gr. I D_J, n=10)

Pfeil a: Beginn der Verabreichung von Clonidin
Pfeil b: Entzug von Clonidin

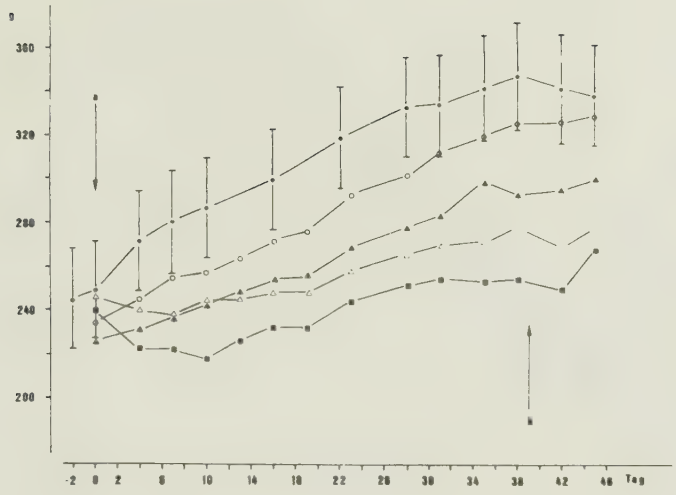


Abbildung 3

Gewichtsentwicklung von Ratten
während subakuter Verabreichung von Clonidin

Legende wie zu Abb. 1

● ——— ● Kontrolltiere (n=10)

○ ——— ○ 1.0 mg Clonidin/Liter (Gr. II A, n=12)

▲ ——— ▲ 2.5 mg Clonidin/Liter (Gr. II B, n=15)

△ ——— △ 5.0 mg Clonidin/Liter (Gr. II C, n=10)

■ ——— ■ 10.0 mg Clonidin/Liter (Gr. II D, n=15)

Pfeil a: Beginn der Verabreichung von Clonidin
Pfeil b: Entzug von Clonidin

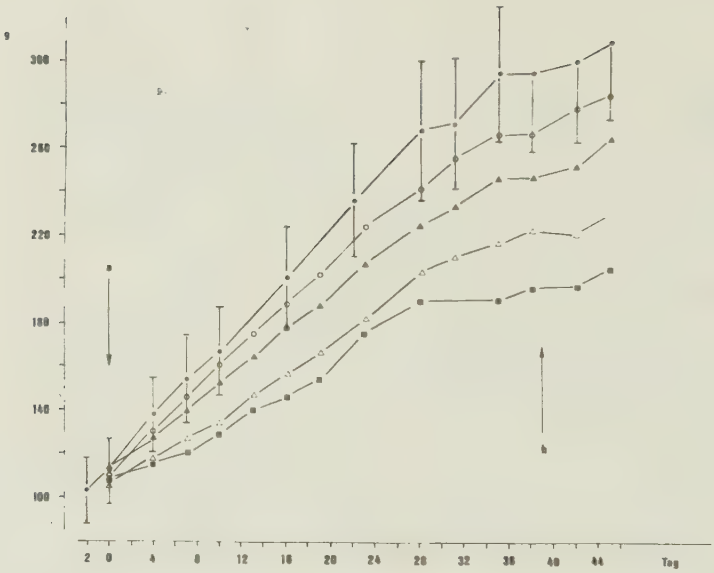


Abbildung 4

Gewichtsentwicklung juveniler Ratten
während subakuter Verabreichung von Clonidin

Legende wie zu Abb. 1

● ——— ● Kontrolltiere $_J$ (n=30)

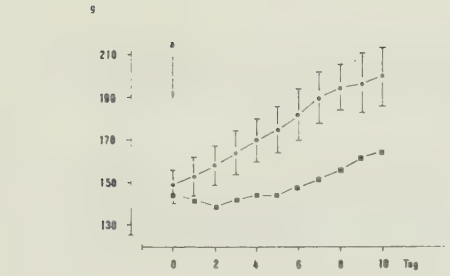
○ ——— ○ 1.0 mg Clonidin/Liter (Gr. II A_J, n=10)

▲ ——— ▲ 2.5 mg Clonidin/Liter (Gr. II B_J, n=10)

△ ——— △ 5.0 mg Clonidin/Liter (Gr. II C_J, n=10)

■ ——— ■ 10.0 mg Clonidin/Liter (Gr. II D_J, n=10)

Pfeil a: Beginn der Verabreichung von Clonidin
Pfeil b: Entzug von Clonidin



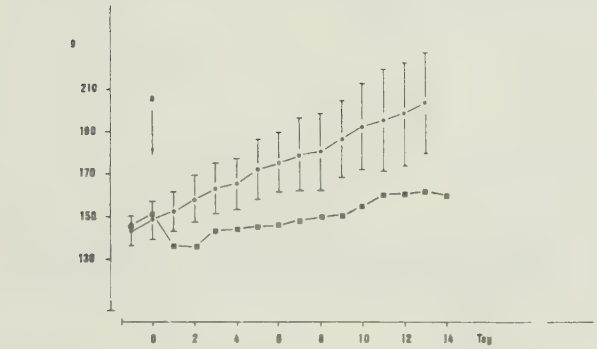


Abbildung 5 u. 6 - Legende wie zu Abb. 1
Gewichtsentwicklung von Ratten
während subakuter Verabreichung von Clonidin
oben: Abb. 5

● ——————— ● Kontrolltiere (n=35)

■ ——————— ■ 10.0 mg Clonidin/Liter (Gr. IV D_A, n=35)

unten: Abb. 6

● ——————— ● Kontrolltiere (n=50)

■ ——————— ■ 10.0 mg Clonidin/Liter (Gr. III D, n=60)

B. Futterkonsum

Die Verabreichung von Clonidin hatte bei männlichen Ratten eine gegenüber den Kontrolltieren verminderte Nahrungsaufnahme (s. Abb. 7 - 11) zur Folge.

Unmittelbar nach Beginn der Medikation konnte bei allen Versuchstieren eine ausgeprägte dosisabhängige Anorexie festgestellt werden, deren weiterer Verlauf aus den Abbildungen 7 - 11 hervorgeht.
Nach der Verabfolgung von 10.0 mg Clonidin/Liter Trinkwasser war die Einschränkung der durchschnittlichen Futteraufnahme besonders deutlich (s.Abb. 7, 9 - 11 und Tab. 11).

Tabelle 11

Futterkonsum der Versuchstiere (in %) im Vergleich zu den Kontrollen (= 100 %) nach 3-tägiger Verabreichung von 10.0 mg Clonidin/Liter Trinkwasser

Kontrollen	100
Gr. I D	68
Gr. II D	50
Gr. IV D	60
Gr. I D_J	70

Dem Entzug von Clonidin folgte eine Steigerung des Futterkonsums, welcher in den Gruppen I D und I D_J aber eine deutliche Verminderung der Nahrungsaufnahme vorangegangen war. Innerhalb von 3-6 Tagen zeigten die Versuchstiere gegenüber den Kontrollen etwa den gleichen oder einen leicht vermehrten Futterverbrauch.

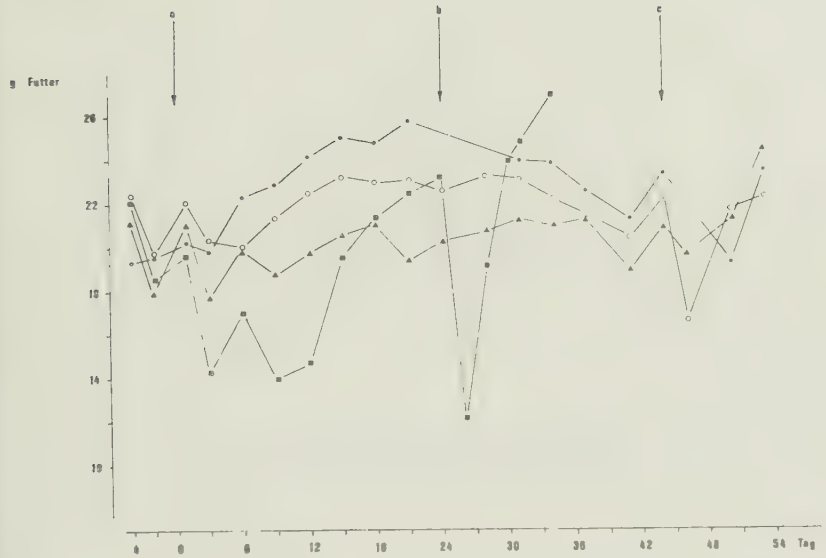


Abbildung 7

Futterkonsum von Ratten
während subakuter Verabreichung von Clonidin

Die Ordinate gibt die durchschnittliche Futteraufnahme pro Tier an dem auf der Abszisse aufgetragenen Behandlungstag an.

● ——— ● Kontrolltiere (n=30)

○ ——— ○ 1.0 mg Clonidin/Liter (Gr. I A, n=30)

▲ ——— ▲ 2.5 mg Clonidin/Liter (Gr. I B, n=10)

■ ——— ■ 10.0 mg Clonidin/Liter (Gr. I D, n=10)

Pfeil a: Beginn der Verabreichung von Clonidin
Pfeil b: Entzug von Clonidin bei Gr. I D
Pfeil c: Entzug von Clonidin bei Gr. I A und Gr. I B

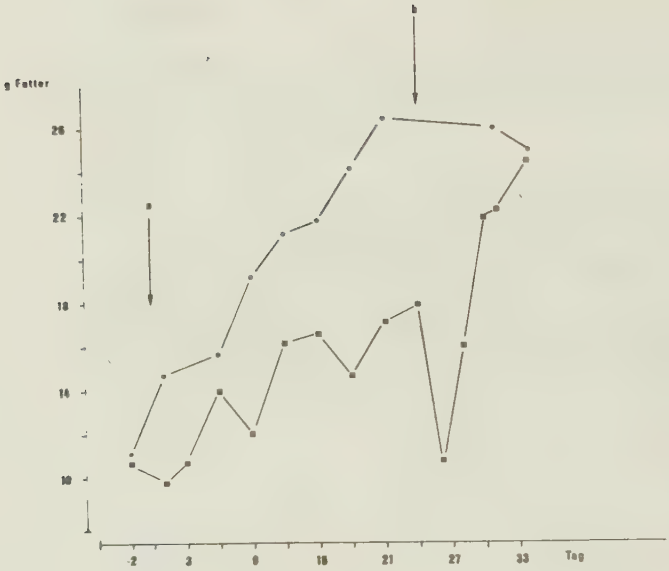


Abbildung 8

Futterkonsum juveniler Ratten
während subakuter Verabreichung von Clonidin

Legende wie zu Abb. 7

● ——————— ● Kontrolltiere $_J$ (n=10)

■ ——————— ■ 10.0 mg Clonidin/Liter (Gr. ∢ D_J, n=10)

Pfeil a: Beginn der Verabreichung von Clonidin
Pfeil b: Entzug von Clonidin

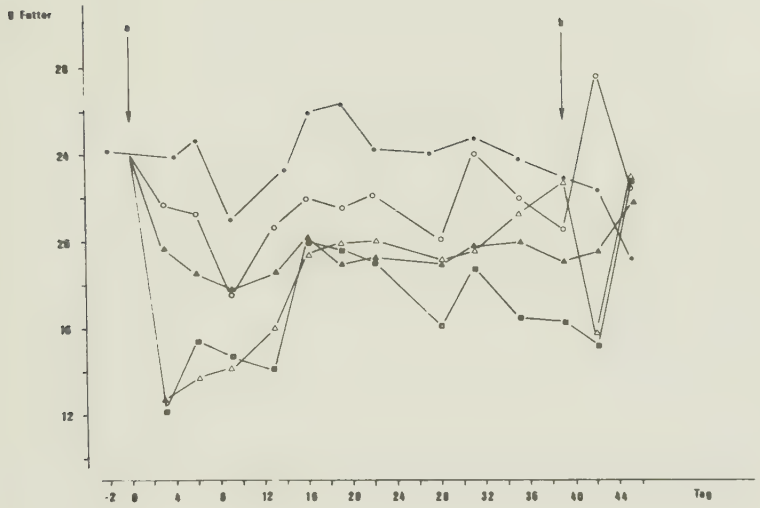


Abbildung 9

Futterkonsum von Ratten
während subakuter Verabreichung von Clonidin

Legende wie zu Abb. 7

● ——— ● Kontrolltiere (n=10)

○ ——— ○ 1.0 mg Clonidin/Liter (Gr. II A, n=12)

▲ ——— ▲ 2.5 mg Clonidin/Liter (Gr. II B, n=15)

△ ——— △ 5.0 mg Clonidin/Liter (Gr. II C, n=10)

■ ——— ■ 10.0 mg Clonidin/Liter (Gr. II D, n=15)

Pfeil a: Beginn der Verabreichung von Clonidin
Pfeil b: Entzug von Clonidin

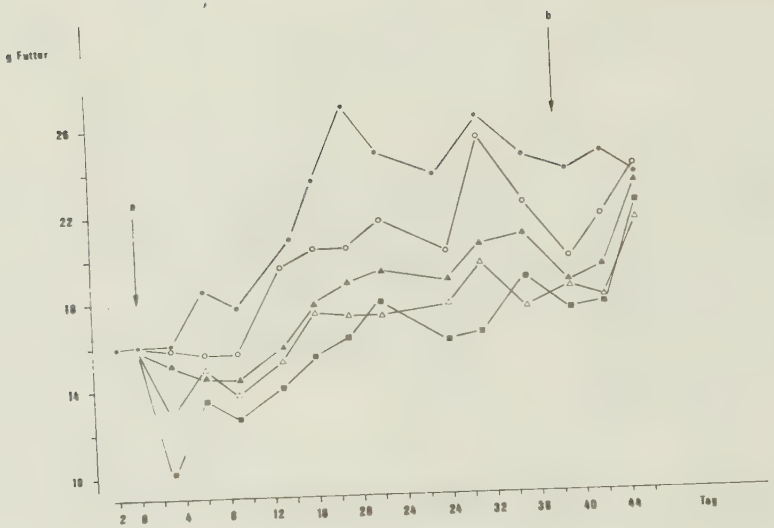


Abbildung 10

Futterkonsum juveniler Ratten
während subakuter Verabreichung von Clonidin

Legende wie zu Abb. 7

● ——— ● Kontrolltiere $_J$ (n=30)

○ ——— ○ 1.0 mg Clonidin/Liter (Gr. II A_J, n=10)

▲ ——— ▲ 2.5 mg Clonidin/Liter (Gr. II B_J, n=10)

△ ——— △ 5.0 mg Clonidin/Liter (Gr. II C_J, n=10)

■ ——— ■ 10.0 mg Clonidin/Liter (Gr. II D_J, n=10)

Pfeil a: Beginn der Verabreichung von Clonidin

Pfeil b: Entzug von Clonidin

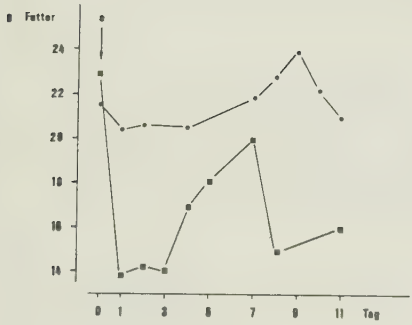


Abbildung 11

Futterkonsum von Ratten
während subakuter Verabreichung von Clonidin

Legende wie zu Abb. 7

● ——————— ● Kontrolltiere (n=35)

■ ——————— ■ 10.0 mg Clonidin/Liter (Gr. IV D_A, n=35)

C. Wasserkonsum

Die Verabfolgung von Clonidin über das Trinkwasser führte bei allen Versuchstieren zu Abnahmen des Wasserkonsums (s. Abb. 12 - 22).

Unmittelbar nach Beginn der Medikation waren die Flüssigkeitsaufnahmen bis zu 50 % reduziert (Gr. I D, II D, II D_J, III D, II C - s. Abb. 13, 16, 17, 20-22).
Im Verlauf der Behandlung erfolgte dann wieder eine langsame Steigerung des Wasserkonsums, bis die Versuchstiere schließlich annähernd gleiche Flüssigkeitsmengen wie die Kontrollen zu sich nahmen.

Nach dem Entzug von Clonidin stieg der Wasserkonsum deutlich an. Bei den Gruppen I D und II D konnte jedoch unmittelbar nach Absetzen der Substanz zunächst ein deutlicher Abfall der Flüssigkeitsaufnahmen festgestellt werden, der ebenfalls von einem gesteigerten Wasserkonsum gefolgt wurde (s. Abb. 13 und 17).

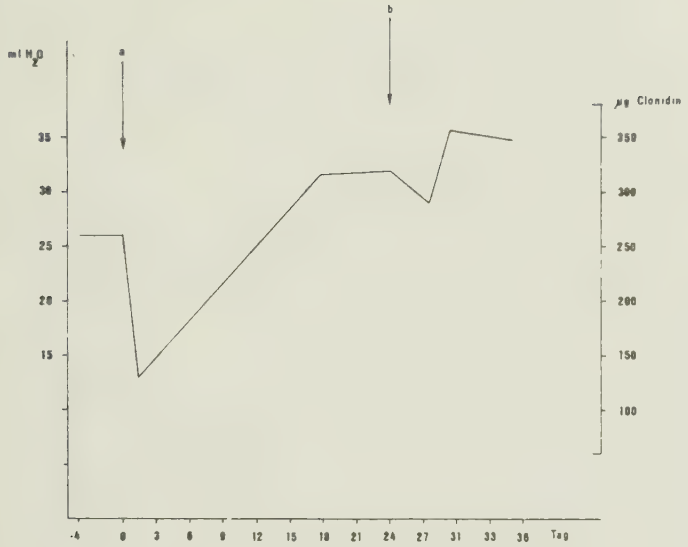


Abbildung 12

Wasserkonsum von Ratten
während subakuter Verabreichung von Clonidin

Die linke Ordinate gibt die durchschnittliche Wasseraufnahme (Milliliter), die rechte die mit dem Trinkwasser aufgenommene durchschnittliche Clonidinmenge (Mikrogramm) pro Tier an dem auf der Abszisse aufgetragenen Behandlungstag an.
Die durchgezogene Linie stellt die aus den durchschnittlichen Tageswerten ermittelte Regressionsgerade dar.

10.0 mg Clonidin/Liter (Gr. I D)

Pfeil a: Beginn der Verabreichung von Clonidin

Pfeil b: Entzug von Clonidin

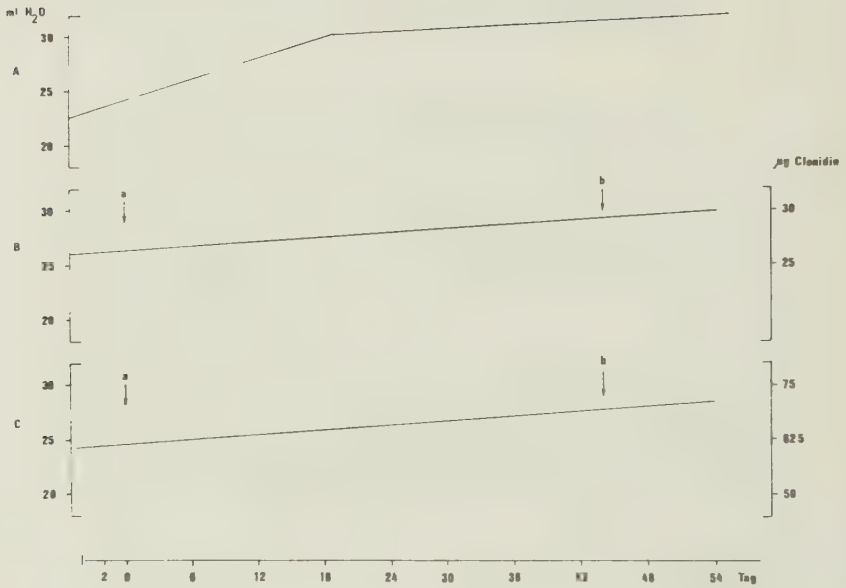


Abbildung 13

Wasserkonsum von Ratten
während subakuter Verabreichung von Clonidin

Legende wie zu Abb. 12

A = Kontrolltiere

B = 1.0 mg Clonidin/Liter (Gr. I A)

C = 2.5 mg Clonidin/Liter (Gr. I B)

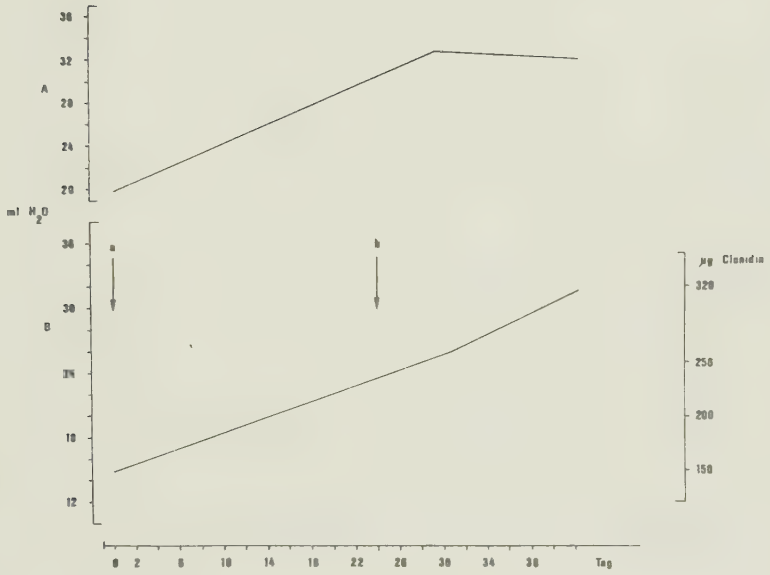


Abbildung 14

Wasserkonsum juveniler Albinoratten
während subakuter Verabreichung von Clonidin

Legende wie zu Abb. 12

A = Kontrolltiere $_J$

B = 10.0 mg Clonidin/Liter (Gr. I D_J)

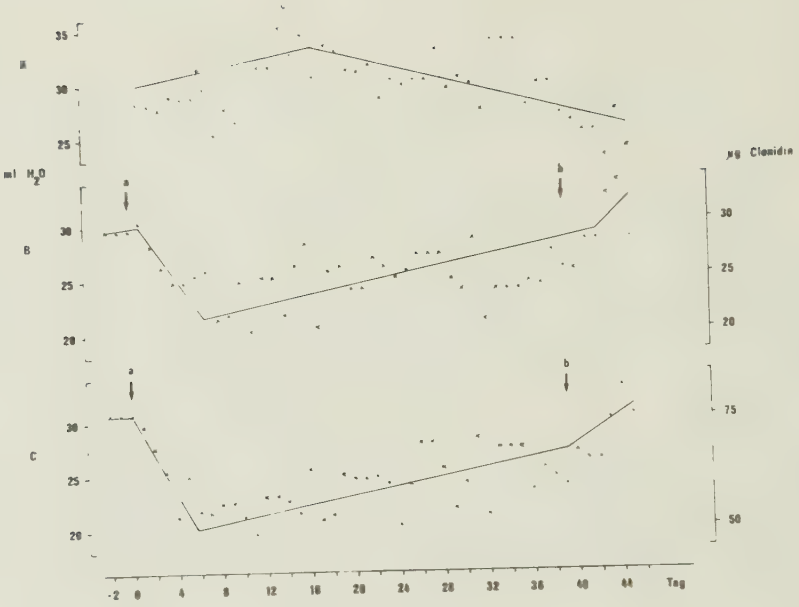


Abbildung 15

Wasserkonsum von Ratten
während subakuter Verabreichung von Clonidin

Die linke Ordinate gibt die durchschnittliche Wasseraufnahme (Milliliter), die rechte die mit dem Trinkwasser aufgenommene durchschnittliche Clonidinmenge (Mikrogramm) pro Tier an dem auf der Abszisse aufgetragenen Behandlungstag an.
Die Einzelpunkte stellen die durchschnittlichen Tageswerte, die durchgezogenen Linien die hieraus ermittelten Regressionsgeraden dar.

A = Kontroltiere

B = 1.0 mg Clonidin/Liter (Gr. II A)

C = 2.5 mg Clonidin/Liter (Gr. II B)

Pfeil a: Beginn der Verabreichung von Clonidin

Pfeil b: Entzug von Clonidin

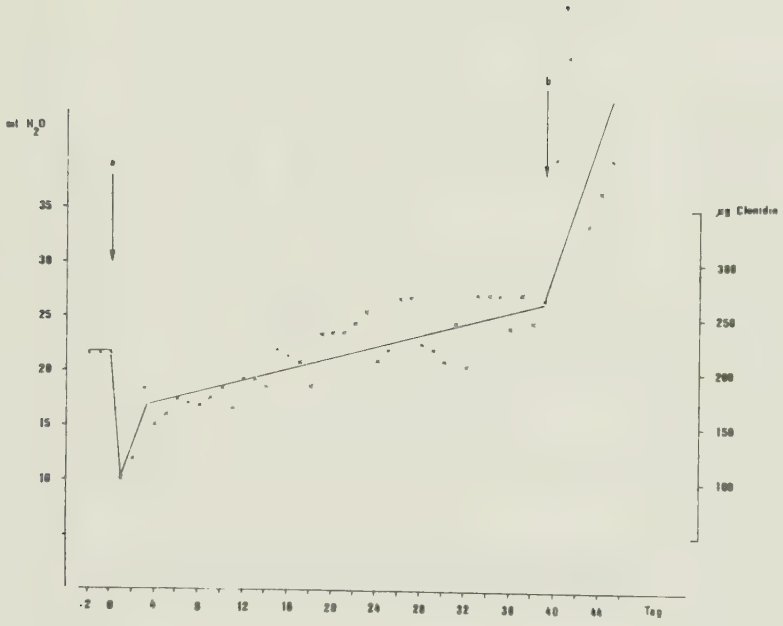


Abbildung 16

Wasserkonsum von Ratten
während subakuter Verabreichung von Clonidin

Legende wie zu Abb. 15

5.0 mg Clonidin/Liter (Gr. II C)

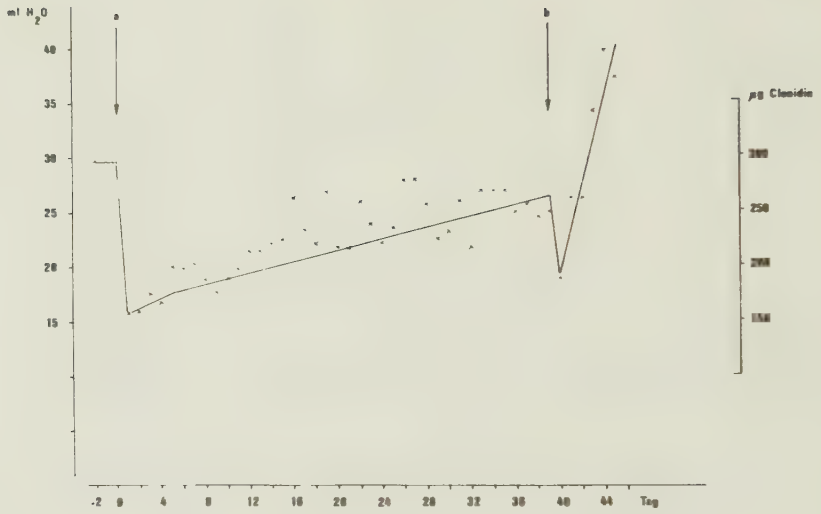


Abbildung 17

Wasserkonsum von Ratten
während subakuter Verabreichung von Clonidin

Legende wie zu Abb. 15

10.0 mg Clonidin/Liter (Gr. II D)

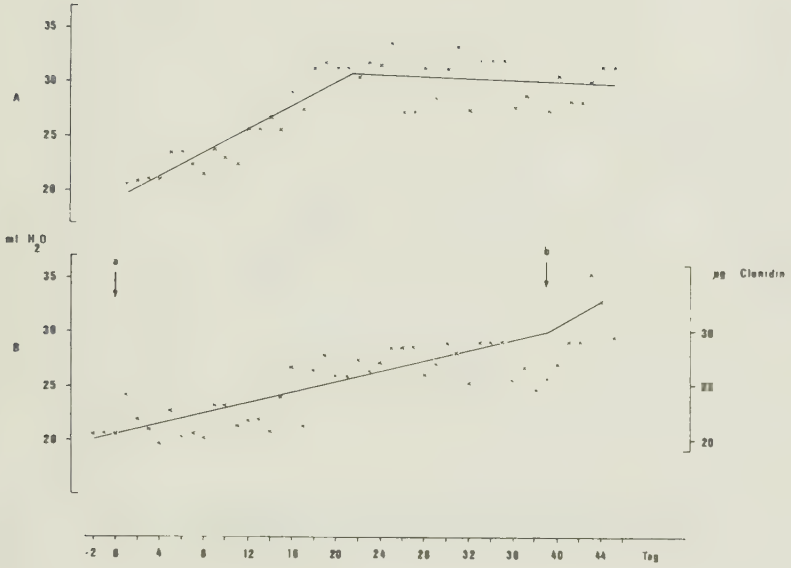


Abbildung 18

Wasserkonsum juveniler Ratten
während subakuter Verabreichung von Clonidin

Legende wie zu Abb. 15

A = Kontrolltiere $_J$

B = 1.0 mg Clonidin/Liter (Gr. II A_J)

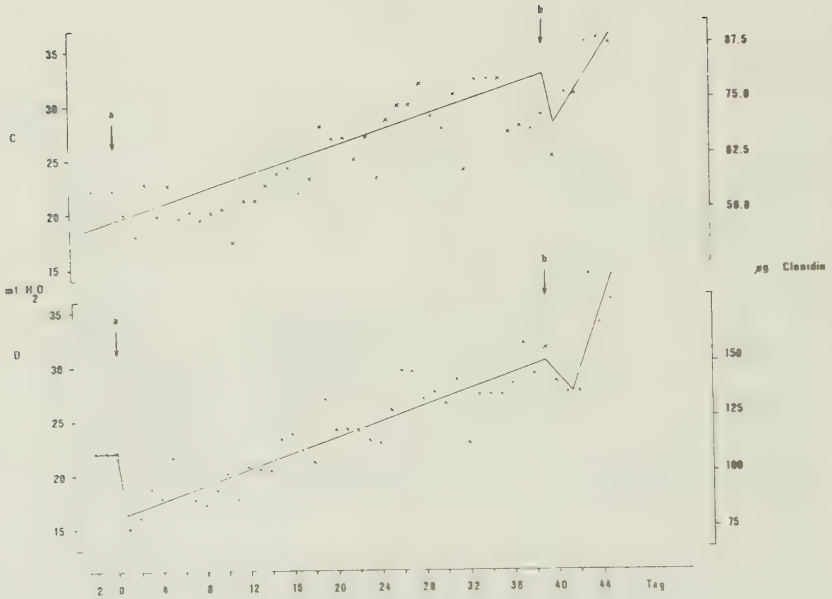


Abbildung 19

Wasserkonsum juveniler Ratten
während subakuter Verabreichung von Clonidin

Legende wie zu Abb. 15

C = 2.5 mg Clonidin/Liter (Gr. II B_J)

D = 5.0 mg Clonidin/Liter (Gr. II C_J)

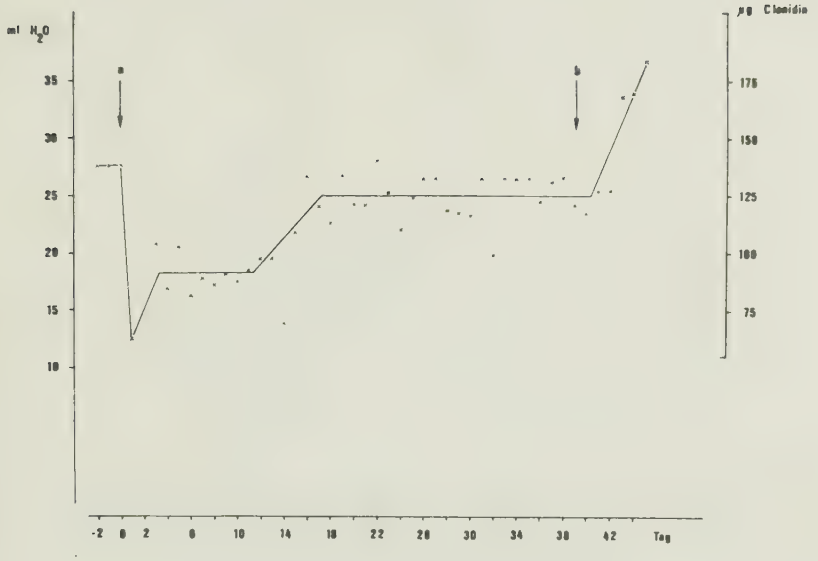


Abbildung 20

Wasserkonsum juveniler Ratten
während subakuter Verabreichung von Clonidin

Legende wie zu Abb. 15

10.0 mg Clonidin/Liter (Gr. II D_J)

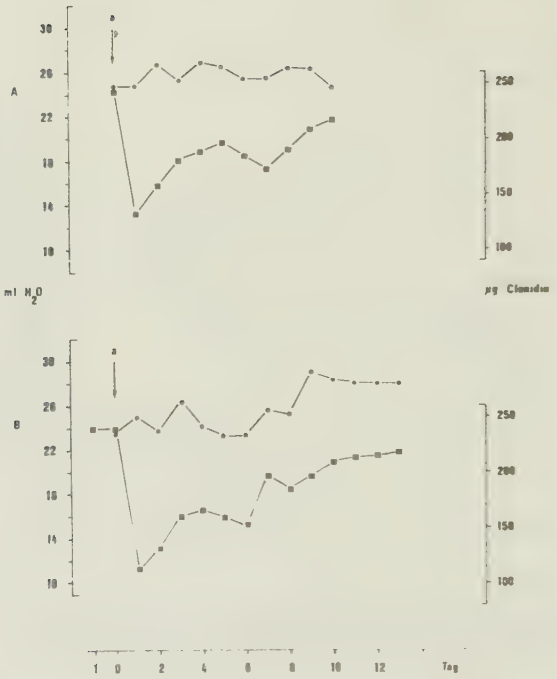


Abbildung 21 und 22

Wasserkonsum von Ratten

während subakuter Verabreichung von Clonidin

Legende wie zu Abb. 15

A = Abb. 24

● ——— ● Kontrolltiere

■ ——— ■ 10.0 mg Clonidin/Liter (Gr. IV D_A)

B = Abb. 25

● ——— ● Kontrolltiere

■ ——— ■ 10.0 mg Clonidin/Liter (Gr. III D)

D. Verhalten

Veränderungen im Verhalten der Tiere während ihrer Behandlung mit Clonidin ließen eine ausgeprägte Abhängigkeit sowohl von der Dosis als auch von der Dauer der Verabfolgung erkennen.

Das Verhalten der Versuchstiere läßt sich in folgende Phasen untergliedern:

a) "Sedation"
b) Angst und Überempfindlichkeit
c) Stereotypien
d) Erregung und Aggressivität
e) Anpassung
f) Entziehung

Diese oben genannten Phasen waren nach Verabfolgung der höchsten untersuchten Dosis (10.0 mg Clonidin/Liter) innerhalb der Gruppen I D, I D_J, II D, II D_J am deutlichsten ausgeprägt, ließen sich jedoch auch nach geringeren Konzentrationen mit einiger zeitlicher Verzögerung beobachten bzw. durch akute Eingriffe reproduzieren.

Die einzelnen Verhaltensphasen werden im folgenden näher beschrieben:

a) "Sedation" (1. Tag)

Am Tage nach der ersten Clonidinzufuhr erschienen alle behandelten Ratten müde und apathisch, konnten jedoch durch akustische Reize (Händeklatschen, Schlüsselbund) aufgeschreckt werden. Die Tiere lagen eng aneinander geschmiegt zusammen, nahmen kaum einen Ortswechsel vor und hielten die Augen weit geöffnet. Ihre Bulbi waren leicht hervorgetreten (Exophthalmus); die Lidränder trugen

dunkle Auflagerungen. Auffällig waren weiterhin eine erschwerte Atmung und eine deutlich ausgeprägte Piloerektion bei der Mehrzahl der Versuchstiere.

b) Angst und Überempfindlichkeit (2. - 4. Tag)

Bereits am 2. Tag erschienen die Tiere munterer und aufgeweckter und zeigten Interesse an ihrer Umwelt. Ein großer Teil von ihnen saß am Boden, blickte neugierig umher und beschnüffelte ab und zu die Umgebung.
Auf akustische Reize (Händeklatschen, Schlüsselbund, Klingel, Hundepfeife) reagierten die Tiere in allen Gruppen äußerst empfindlich mit ausgeprägter Schreckhaftigkeit und Angstzuständen. Sie sprangen wild und unkontrolliert im Käfig herum und gaben quietschende Laute von sich. Besonders deutlich konnte diese Reizempfindlichkeit bei den Versuchsgruppen beobachtet werden, die in unmittelbarer Nachbarschaft zu den Kontrollen aufgestellt waren.
Hielt man die Tiere am Schwanz hoch und frei in der Luft, so spreizten sie nicht wie die Kontrollen ihre Gliedmaßen weit vom Körper ab, um sich beim Absetzen auf eine Unterlage aufzufangen, sondern legten dieselben eng an den Rumpf an. Die Mehrzahl der Tiere stieß dabei quietschende Laute aus und versuchte am eigenen Schwanz emporzuklettern.

c) Stereotypien (3. - 7. Tag)

Im weiteren Versuchsverlauf zeigten die Tiere stereotype Verhaltensweisen. Einige standen - oft in eigenartig schräger Stellung - an die Käfigwand gelehnt und blickten teilnahmslos "ins Leere". Einen Ortswechsel nahmen sie nur

dann vor, wenn sie durch irgendwelche Geräusche aus ihrem Zustand aufgeschreckt worden waren. Andere Tiere saßen ruhig am Boden, putzten sich (grooming, p e n i s - l i c k i n g), oder richteten sich zeitweilig auf (posture) und beschnüffelten das Gitter des Käfigs (sniffing).

d) Erregung und Aggressivität (ab 6. Tag)

Unmittelbar im Anschluß an das stereotype Verhalten oder auch parallel zu diesem, konnte innerhalb der Gruppen, die die höchste Dosis (10.0 mg Clonidin/ Liter) erhielten - später auch in anderen -, das Aufkommen aggressiver Handlungen (fighting behaviour) unter den Tieren beobachtet werden.
Zwei, zuweilen auch mehrere Ratten eines Kollektivs, nahmen dabei paarweise eine charakteristische Kampfhaltung ein. Auf ihren Hinterbeinen aufgerichtet (rearing), standen die Tiere sich unmittelbar gegenüber und vollführten in gleichzeitigem Rhythmus schlagende Bewegungen mit ihren Vorderpfoten aus. Gelegentlich fügten sich die Ratten auch Bißverletzungen am Kopf, Genick oder Schwanz zu. Die beschriebene "bizarre" Kampfstellung konnte unter den Tieren zunächst durch Zufügen von Schmerz (Klemmen des Schwanzes) hervorgerufen werden. Dabei war Reizung eines einzigen Tieres schon ausreichend, um das gesamte Kollektiv zu beeinflussen. Später erfolgten Kämpfe innerhalb der Gruppe oft spontan. Meist jedoch war das auslösende Moment ein akustischer Reiz (gezielt gesetzt oder als zufälliges Geräusch im Raum), der eine ausgeprägte Hypermotorik unter den Ratten zur Folge hatte und letztlich zur Ausführung aggressiver Handlungen führte, sobald die Tiere zusammentrafen.
Die eingenommene Kampfhaltung konnte dadurch unterbrochen werden, indem eine Hand oder ein undurchsichtiger Gegenstand zwischen die Tiere gehalten wurde, so daß sie sich nicht mehr sehen konnten. Sowohl die Heftigkeit als auch

die Dauer der Kampfhandlungen ließen sich durch ständige Reizung steigern. Sobald der akustische Reiz aufhörte, blieben die Ratten unbeweglich voreinander stehen und regten nur noch gelegentlich ihre Vorderpfoten. Dies dauerte manchmal so lange, bis die Tiere müde wurden. Die Kämpfe wurden entweder plötzlich abgebrochen und von einer Phase der Erschöpfung abgelöst oder aber mit einem anderen Partner fortgesetzt. Oftmals aber wurden Kampfhandlungen erst dann beendet, wenn einer der Partner "zu Boden ging" und eine Devotionshaltung einnahm. In einigen Fällen standen die übrigen, nicht am Kampf beteiligten Tiere - ebenfalls aufgerichtet - in einem Kreis um die Kämpfenden und sprangen oft blitzschnell dazwischen, um einen von diesen zu beißen. Im Zuge der aggressiven Phasen, die mitunter 10 Minuten und länger andauerten, stießen die Tiere langgezogene quietschende Laute aus. Dabei wurde unter anhaltendem "Zittern" des Unterkiefers die Schnauze geöffnet gehalten, die Zunge führte rhythmische Bewegungen - vor und zurück - aus, und es trat oft eine verstärkte Salivation auf.

Zahlreiche Tiere wiesen m o r g e n s Bißverletzungen am Schwanz, um die Augen und Schnauze, sowie an den Pfoten auf (s. Abb. 26 - 29), die sie sich bei Nacht und (oder) möglicherweise auch bei fehlender Beobachtung zugefügt hatten. Die schwersten Verletzungen konnten innerhalb der Gruppe I D (10.0 mg Clonidin/Liter) nach dem 9. Behandlungstag festgestellt werden. Die Tiere hatten mit blutenden Wunden übersäte Schwänze und versuchten ständig, sich sowohl gegenseitig als auch selber daran festzubeißen oder zu ziehen (s. Abb. 23 - 25) Dies führte schließlich teilweise zum Verlust der halben Schwanzlänge (s. Abb. 26 - 28).
Aus dieser Gruppe verendete ein Tier am 11. Tag der Behandlung. In wenigen Fällen konnten auch sexuelle Handlungen beobachtet werden, bei denen die Tiere einander besprangen (mounting).

Abbildung 23 - 29

Bißverletzungen der Versuchstiere nach Zufuhr von 10.0 mg Clonidin/Liter Trinkwasser in der Phase der Erregung und Aggressivität

Gr. I D - 10. Behandlungstag

Abb. 23

Abb. 24

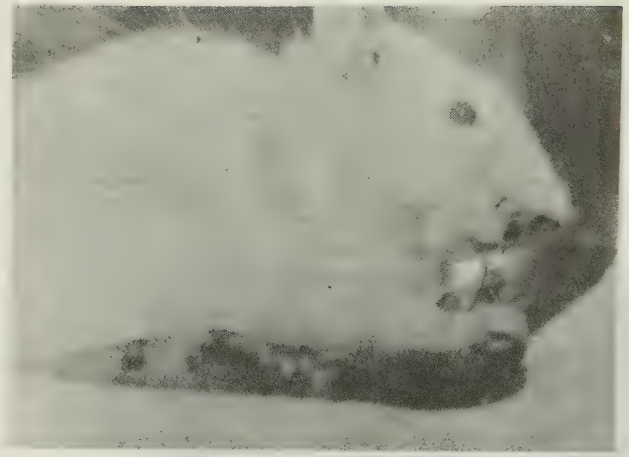


Abb. 25

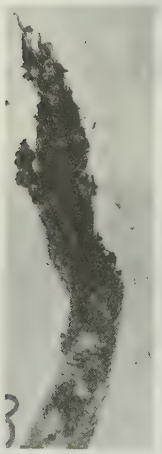


Abb. 26

Abb. 27

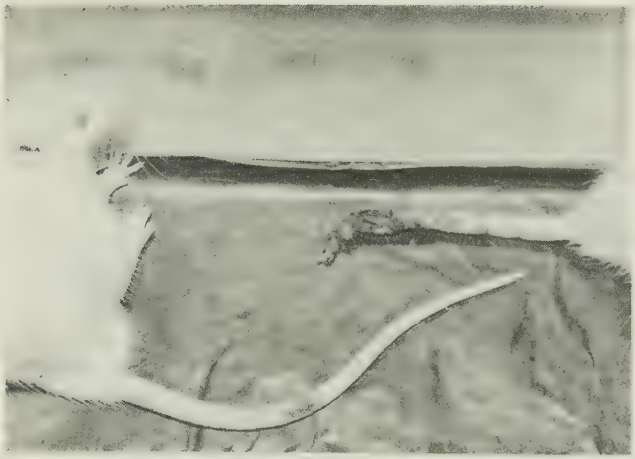


Abb. 28

Abb. 29

Nach dem 12. Tag schließlich konnte ein Nachlassen der aggressiven Handlungen unter den Tieren festgestellt werden.

In einigen Versuchsgruppen, denen geringere Clonidin-Konzentrationen verabreicht wurden, konnten ebenfalls Kampfhandlungen (spontan oder schmerzinduziert) beobachtet werden, so am 9. Tag bei Gr. I B bzw. 24. Tag in Gr. II B (2.5 mg Clonidin/Liter)und ab dem 15. Tag in Gr. II C (5.0 mg Clonidin/Liter).
Nach Zufuhr von 1.0 mg Clonidin/Liter Trinkwasser konnten während der gesamten Behandlungszeit keine ausgeprägten Kampfhandlungen beobachtet werden. Dennoch sprach das Verhalten während dieser Medikation gelegentlich auch für eine leichte Aggressivität - so am 18. Tag der Clonidinbehandlung bei Gr. II A -, die sich darin äußerte, daß die Tiere sich ständig an den Schwänzen zogen und quietschende Laute von sich gaben.

e) Anpassung (13. Tag bis Entzug)

Eine Phase der Anpassung an die Clonidinzufuhr trat bei allen Gruppen in dem Sinne auf, daß sich das Verhalten der Versuchstiere von dem der Kontrollen über mehrere Tage nicht wesentlich unterschied.
So konnte in den Gruppen I D und II D (10.0 mg Clonidin/Liter) nach dem 13. Behandlungstag nur noch vereinzelt und in größeren Zeitabständen das Aufkommen aggressiver Handlungen festgestellt werden, die jedoch nur leicht ausgeprägt und von kurzer Dauer waren.
In Gr. I A (1.0 mg Clonidin/Liter) traten dagegen um den 25. und 34. Behandlungstag, in den Gruppen I B, II B (2.5 mg Clonidin/Liter) und II C (5.0 mg Clonidin/Liter) nach dem 14. und um den 34. Behandlungstag Stereotypien auf, die nur wenige Stunden anhielten.

f) Entziehung

Nachdem die Zufuhr von Clonidin beendet worden war (nach dem 24. bzw. 49. Behandlungstag im I Versuchsansatz und nach dem 39. Tag der Medikation im II Versuchsansatz), traten an den Tieren deutliche Entzugserscheinungen auf. Am auffälligsten war eine ausgeprägte Apathie, die zwar am ersten Entzugstag vorherrschend war, jedoch auch noch während der drei folgenden Tage immer wieder beobachtet werden konnte. Die Tiere lagen wie in der Phase der "Sedation" eng beieinander, hielten jedoch die Lider halb oder ganz geschlossen. Aus diesem "Schlafzustand" waren sie nur schwer aufzuschrecken. Die Piloerektion war zu diesem Zeitpunkt fast völlig verschwunden.
Innerhalb der Gruppen I D, I D_J, II D, II D_J wurden die "Schlafperioden" bereits am ersten Entzugstag durch stereotype Handlungen unterbrochen. Die Tiere erschienen dann recht munter und schnüffelten intensiv in der Einstreue und am Käfiggitter oder nagten an ihren eigenen Schwänzen.
Bei einigen Tieren der Gruppen I D und I D_J konnten vereinzelte spontane aggressive Handlungen beobachtet werden, die auch durch Schmerz, nicht aber durch akustischen Reiz induziert werden konnten. Die Kampfhandlungen waren zwar nur von kurzer Dauer, doch oft so heftig, daß manche Tiere Bißverletzungen an den Schwänzen davontrugen.
Nach dem 4. Entzugstag blieb das Verhalten der Tiere unauffällig.

K o m b i n a t i o n s v e r s u c h e
(akute Eingriffe) (s. Tab. 2 und 4)

Ziel der Kombinationsversuche während der subakuten Clonidinzufuhr war, die durch Clonidin herbeigeführten Verhaltensänderungen in Zusammenhang zu bringen mit eventuellen Einflüssen auf die zentralen Catecholamine.

1. Verabreichung von Apomorphin
(s. Tab. 2 und 4, akute Versuche a, b, c, e)

Kontrolltiere:

Die Verabfolgung von Apomorphin (0.5 mg/kg i.v. bzw. s.c.), das die Dopamin-Rezeptoren stimuliert, rief bei den Kontrollen ein sich allmählich entwickelndes stereotypes Verhalten hervor, das nach Erreichen des Höhepunktes rasch wieder abklang.
1-5 Minuten nach der Injektion zeigten diese Tiere eine verstärkte Unruhe. Sie begannen eifrig in der Einstreue zu schnüffeln (sniffing) und zu wühlen.
Nach etwa 10-15 Minuten richteten sie sich auf (posture) und leckten intensiv an der Käfigwand (licking), wobei eine auffallende Salivation bestand. Bei manchen ging das Lecken in lautstarkes Nagen (gnawing) über. Zwischendurch wühlten sie auch wieder in der Einstreue, knabberten an "Kotpillen", putzten sich ausgiebig (self-grooming) oder leckten ihren Penis (penis-licking).
Nach etwa 1-1 1/2 Stunden klang die Stereotypie schnell ab und wurde von einer Ruhepause abgelöst, in der die Tiere meist schliefen.

Versuchstiere:

Innerhalb der Versuchsgruppen I B, II B (2.5 mg Clonidin/Liter) und II C (5.0 mg Clonidin/Liter) konnte dagegen oft wenige Minuten nach der Injektion von Apomorphin das Aufkommen heftiger aggressiver Handlungen festgestellt werden. Während dieser Kämpfe, die spontan erfolgten und deren Intensität durch akustische Reize (Schlüsselbund) zu steigern war, fügten sich die Versuchstiere gelegentlich Bißwunden an Kopf und Schwanz zu. Auffällig war auch hier eine starke Salivation.
Die aggressiven Phasen wurden von stereotypen Handlungen (sniffing, licking, gnawing) unterbrochen.
Spätestens nach 45 Minuten konnte ein Nachlassen der Aggressivität beobachtet werden. Die Tiere waren durch die heftigen Kampfhandlungen erschöpft und zeigten nur noch Stereotypien.

Insgesamt 5 Versuchstiere verendeten während dieser Versuche unter klonisch-tonischen Krämpfen.

Innerhalb der Gruppen I A und II A (1.0 mg Clonidin/ Liter) kam es bei einer Hälfte der Tiere ebenfalls zu ausgeprägtem Kampf-Verhalten, während die übrigen Tiere nur Stereotypien zeigten, welche stärker als diejenigen der Kontrollen ausgeprägt waren und auch Paarungsversuche beinhalteten.

Die Verabreichung von Apomorphin (0.5 mg/kg s.c.) am Tage nach Absetzen von Clonidin (s. Tab. 4, akuter Versuch n) hatte dagegen nur noch stereotypes Verhalten zur Folge, das schwächer als bei den Kontrollen ausgeprägt war. Aggressive Handlungen unter den Tieren konnten nicht mehr beobachtet werden.

2. Verabreichung von Apomorphin nach Vorbehandlung mit Haloperidol (s. Tab. 4, akute Versuche d, h, i, l, m)

Apomorphin (0.5 mg/kg s.c.) wurde 3 Stunden, 1 Stunde oder 30 Minuten nach Vorbehandlung mit dem DA-Antagonisten Haloperidol (0.1 bzw. 0.2 mg/kg s.c.) verabreicht. Bereits nach der kürzesten Vorbehandlungszeit hatte die Injektion von Apomorphin weder eine Ausbildung von Stereotypien zur Folge noch führte sie zu spontaner Aggressivität unter den Tieren. Sowohl die Kontroll- als auch die Versuchstiere blieben relativ ruhig und nahmen kaum einen Ortswechsel vor. Etwa 30 Minuten nach der Verabfolgung von Apomorphin wurden die Tiere müde und versuchten zu schlafen.

3. Verabreichung von Apomorphin nach Vorbehandlung mit Yohimbin (s. Tab. 4, akute Versuche f, j, k)

Verabfolgung von Apomorphin (0.5 mg/kg s.c.) nach einer Vorbehandlung mit dem α-Adrenolytikum Yohimbin (1.0 mg/kg i.v.

bzw. 2.0 mg/kg s.c. - Vorbehandlungszeit 20 Minuten) führte zwar zu ausgeprägten Stereotypien unter den Tieren, hatte jedoch bei den Versuchstieren nicht die Ausbildung spontaner Aggressivität zur Folge.
Etwa 10 Minuten nach der Injektion von Apomorphin trat bei fast allen Tieren eine auffällige Zyanose an Schwanz und Extremitäten auf. Die Kontrollen zeigten stereotype Handlungen (sniffing, grooming, licking, gnawing, penis-licking), die nach etwa 30 Minuten abklangen.
Bei den Versuchstieren waren im Laufe dieser Eingriffe ebenfalls ausgeprägte Stereotypien zu beobachten, die an Dauer und Intensität diejenigen der Kontrollen manchmal sogar übertrafen.
Obwohl einige Tiere "Kollektivgenossen", die ihnen bei der Ausführung stereotyper Handlungen zu nahe kamen, wütend wegstießen, indem sie quietschende Laute von sich gaben, konnte ein Aufkommen spontaner Aggressivität, wie sie nach Injektion von Apomorphin allein zu beobachten war, nicht festgestellt werden. Lediglich durch Zufügen von Schmerz (Klemmen des Schwanzes) und in wenigen Fällen auch durch akustische Reize (Schlüsselbund) ließ sich bei einigen Tieren eine Kampfstellung und angedeutetes Kampfverhalten induzieren, was jedoch stets von kurzer Dauer war.

Im Zuge dieser Untersuchungen verendeten insgesamt 4 Versuchstiere unter Zuckungen und klonisch-tonischen Krämpfen.

4. Verabreichung von Yohimbin
(s. Tab. 4, akuter Versuch g)

Einem Kollektiv, das am gleichen Tag heftige spontane Kampfhandlungen gezeigt hatte (Gr. II D_J - 10.0 mg Clonidin/Liter), sowie "friedlichen Versuchstieren (Gr. II B - 2.5 mg Clonidin/Liter) und entsprechenden Kontrollen wurden 5.0 mg Yohimbin/kg subcutan appliziert.

Die Kontrollen erschienen wenige Minuten nach der Injektion recht neugierig und liefen, sich gelegentlich aufrichtend, emsig im Käfig herum, wobei sie manchmal auch leicht an der Käfigwand schnüffelten und leckten. Zwischendurch scharrten sie in der Einstreue oder putzten sich. Nach etwa 30 Minuten konnten bei einigen dieser Tiere auch Zeichen sexueller Erregung (mounting) festgestellt werden.

Die Versuchstiere zeigten wenige Minuten nach der Injektion einen ataktischen Gang sowie eine auffallende Hyperämie des Schwanzes und der Extremitätenenden. Sie hatten die Lider halb geschlossen und schnüffelten leicht in der Einstreue, wobei sie öfers zusammenzuckten. Nach etwa 15 Minuten lagen die meisten Tiere langgestreckt in Seitenlage auf dem Boden. Klemmte man ihnen den Schwanz, so sprangen sie im Käfig herum, zeigten kurzfristig Kampf-Verhalten, um sich dann wieder auf den Boden zu legen.

Nach 35 Minuten waren insgesamt 5 der Tiere, nachdem sie auffällige Zuckungen gezeigt hatten, unter klonisch-tonischen Krämpfen verendet.

E. Biochemische Bestimmungen (vgl. Tab. 13 - 16)

Im Verlauf der subakuten Verabreichung von 10.0 mg Clonidin/Liter Trinkwasser (Gr. I D_A, IV D_A, V D_A) wurde über einen Zeitraum von 11 bzw. 9 Tagen - in 2-tägigem Abstand - der Gehalt an Noradrenalin (NA) und Dopamin (DA) im Stammhirn fluorometrisch bestimmt.

Am ersten Tag der Medikation - in der Phase der "Sedation" - konnte im Vergleich zu den Kontrollen für beide Amine eine signifikante Verminderung ihres zentralen Gehaltes festgestellt werden. Während die NA-Konzentration um etwa 15 % vermindert war, betrug die durchschnittliche Senkung des DA-Gehaltes 61 bzw. 75 % der Kontrollwerte (vgl. Tab. 13 und 15).

Nach 3-tägiger Zufuhr von Clonidin - in der Phase der Angst und Überempfindlichkeit/Stereotypien - waren sowohl NA als auch DA noch signifikant vermindert; für Dopamin konnte jedoch die Tendenz zu einer Konzentrationssteigerung aufgezeigt werden (vgl. Tab. 13 und 15).
Am 5. Behandlungstag war der Gehalt der untersuchten Monamine im Stammhirn nicht signifikant verändert (vgl. Tab. 13 und 15).

In der Phase der Erregung und Aggressivität war Noradrenalin am 9. und 11. Tag der Clonidin-Zufuhr signifikant vermindert, während für Dopamin am 7. Behandlungstag eine signifikante Erhöhung seiner Konzentration im Stammhirn festgestellt werden konnte (vgl. Tab. 13 und 15).

In weiteren Versuchen wurde nach Hemmung der Catecholamin-Biosynthese der Umsatz (turnover) von Noradrenalin und Dopamin untersucht.
Sowohl bei den Versuchs- als auch bei den Kontrolltieren wurde nach Vorbehandlung mit α-Methyl-para-Tyrosin (100.0 mg/kg i.p. - Vorbehandlungszeit 2 bzw. 3 Stunden) im Abstand von jeweils 2 Tagen über einen Zeitraum von 9 Tagen der Gehalt an NA und DA im Stammhirn bestimmt (vgl. Tab. 14 und 16).
Da die ermittelten Werte zum Teil recht hohe Streuungen aufweisen, ist es nicht möglich, aus den Ergebnissen gesicherte Schlüsse zu ziehen. Dennoch konnte hier zumindest eine auffallende Tendenz festgestellt werden:
Am ersten Tag der Behandlung - in der Phase der "Sedation" - war der Umsatz beider Catecholamine (im Stammhirn) signifikant vermindert (vgl. Tab. 14 und 16).
Am 3. Tag der Medikation konnte für Dopamin bereits eine signifikante Steigerung des Umsatzes nachgewiesen werden (vgl. Tab. 14 und 16).
Vom 5. Behandlungstag an bestand für beide Catecholamine (im Stammhirn) die Tendenz zu einer Umsatzsteigerung, die am 7. Tag der Verabreichung von Clonidin - zu Beginn der Phase der Erregung und Aggressivität - besonders deutlich war. Der turnover an Noradrenalin war am 5., 7. und 9. Tag der Medikation um 13 - 27 % gegenüber den Kontrollwerten signifikant erhöht, während der Dopamin-Umsatz am 7. Tag der Behandlung eine - ebenfalls signifikante - Steigerung um eta 60 % aufwies (vgl. Tab. 14 und 16).

Tabelle 12

Bestimmung des Gehaltes an Noradrenalin (NA) und Dopamin (DA) im Stammhirn von Ratten im Verlauf einer subakuten Clonidin-Behandlung (10.0 mg/Liter)

Gruppe (Bezeichnung)	biochem. Bestimmung am Behandlungstag	Gehalt in µg/g Stammhirn ± Standardabweichung NA	% der Kontrollen	DA	% der Kontrollen
	13	F e h l b e s t i m m u n g			
Kontrollen		1.031 ± 0.271(5)[a]	100 ± 26	0.259 ± 0.159(5)	100 ± 61
Gr. I D_A	14	1.332 ± 0.342(5)	129 ± 33	0.312 ± 0.098(5)	120 ± 37

Tabelle 13 Legende wie zu Tab. 12

Kontrollen		1.220 ± 0.076(5)	100 ± 6	0.244 ± 0.110(5)	100 ± 4
Gr. IV D_A	1	1.048 ± 0.103(5) xx	85 ± 8	0.096 ± 0.015(5) xx	39 ± 6
Kontrollen		1.649 ± 0.167(5)	100 ± 10	0.300 ± 0.108(5)	100 ± 36
Gr. IV D_A	3	1.497 ± 0.219(5)	90 ± 13	0.305 ± 0.058(5)	101 ± 19
Kontrollen		1.051 ± 0.128(5)	100 ± 12	0.142 ± 0.089(5)	100 ± 62
Gr. IV D_A	3	0.804 ± 0.078(5) xxx	76 ± 7	0.251 ± 0.106(5)	176 ± 74
Kontrollen		1.519 ± 0.120(5)	100 ± 7	0.589 ± 0.264(5)	100 ± 44
Gr. IV D_A	5	1.139 ± 0.458(4)	74 ± 30	0.354 ± 0.188(5)	60 ± 31
Kontrollen		1.276 ± 0.080(4)	100 ± 6	0.443 ± 0.166(4)	100 ± 37
Gr. IV D_A	7	1.201 ± 0.043(5)	94 ± 3	0.619 ± 0.388(5) x	139 ± 87
Kontrollen		1.376 ± 0.143(5)	100 ± 10	0.528 ± 0.168(5)	100 ± 31
Gr. IV D_A	9	1.043 ± 0.144(5) xxx	75 ± 10	0.410 ± 0.220(5)	77 ± 41
Kontrollen		1.515 ± 0.100(5)	100 ± 6	0.403 ± 0.092(5)	100 ± 22
Gr. IV D_A	11	1.318 ± 0.104(5) xx	86 ± 6	0.257 ± 0.068(5) x	63 ± 16

x $p < 0.05$ xx $p < 0.02$ xxx $p < 0.01$ a)Anzahl der Tiere

Bestimmung des Gehaltes an NA und DA im Stammhirn von Ratten nach Vorbehandlung mit 100.0 mg α-MpT (i.p.) im Verlauf einer subakuten Clonidin-Behandlung (10.0 mg/Liter)

- U m s a t z b e s t i m m u n g e n -

Gruppe Bezeichnung	biochem. Bestimmung am Behandlungstag	Zeit der Vorbehandlg.	Gehalt in µg/g Stammhirn ± Standardabweichung NA	Umsatzänderung%	DA	Umsatzänderung%
	1		F e h l b e s t i m m u n g			
Kontrollen		2 Std.	1.312 ± 0.284(5)[a]		0.332 ± 0.078(5)	
Gr. V D_A	1	2 Std.	1.605 ± 0.174(5)	- 22	0.448 ± 0.189(5)	- 34
Kontrollen		2 Std.	1.051 ± 0.092(5)		0.242 ± 0.119(5)	
Gr. V D_A	3	2 Std.	1.075 ± 0.234(5)	- 2	0.218 ± 0.096(5)	+ 10
Kontrollen		3 Std.	1.078 ± 0.099(5)		0.319 ± 0.139(5)	
Gr. V D_A	3	3 Std.	1.104 ± 0.187(5)	- 2	0.346 ± 0.120(5)	- 8
Kontrollen		3 Std.	Fehlbestimmung			
Gr. V D_A	5	3 Std.	0.850 ± 0.387(5)		0.193 ± 0.292(3)	
Kontrollen		3 Std.	1.085 ± 0.216(5)		0.407 ± 0.238(5)	
Gr. V D_A	7	3 Std.	0.838 ± 0.327(5)	+ 23	0.117 ± 0.114(5)	+ 72
Kontrollen		3 Std.	1.346 ± 0.199(5)		0.201 ± 0.068(5)	
Gr. V D_A	9	3 Std.	1.003 ± 0.208(5)[x]	+ 26	0.234 ± 0.133(5)	- 11
Kontrollen		3 Std.	1.046 ± 0.084(4)		0.100 (1)	
Gr. V D_A	9	3 Std.	1.099 ± 0.118(5)	- 5	0.100 (1)	
Gr. V D_A	9	keine Vorbehandlung	1.924 ± 0.166(4)		0.503 ± 0.234(4)	

x $p < 0.05$ xx $p < 0.02$ a) Anzahl der Tiere

Werden sämtliche bei den Analysen erhaltenen Ergebnisse zu gemeinsamen Kontrollwerten (mit sehr hohem n) vereinigt, ergeben sich folgende Resultate:

Tabelle 15

Bestimmung des Gehaltes an NA und DA im Stammhirn von Ratten im Verlauf einer subakuten Clonidin-Behandlung (10.0 mg/Liter)

		Gehalt in µg/g Stammhirn ± Standardabweichung			
		NA		DA	
Gruppe (Bezeichnung)	biochem. Bestimmung am Behandlungstag		% d.Kontrollen		% d. Kontrollen
Kontrollen		1.326 ± 0.254(34)[a]	100 ± 19	0.386 ± 0.204(32)	100 ± 52
Gr. IV D_A	1	1.048 ± 0.103(5)[x]	85 ± 7	0.096 ± 0.015(5)[xxx]	25 ± 3
	3	1.497 ± 0.219(5)	112 ± 16	0.305 ± 0.058(5)	79 ± 15
	3 (Wdh)	0.804 ± 0.078(5)[xxxx]	60 ± 5	0.251 ± 0.106(5)[xxx]	65 ± 27
	5	1.139 ± 0.458(4)	85 ± 34	0.354 ± 0.188(5)	91 ± 48
	7	1.201 ± 0.043(5)	90 ± 3	0.619 ± 0.388(5)	160 ± 100
	9	1.043 ± 0.144(5)	78 ± 10	0.410 ± 0.220(5)	106 ± 56
	11	1.318 ± 0.104(5)	90 ± 7	0.257 ± 0.068(5)	66 ± 17

x $p < 0.05$ xx $p < 0.02$ xxx $p < 0.01$ xxxx $p < 0.001$

a) Anzahl der Tiere

Tabelle 16

Bestimmung des Gehaltes an NA und DA im Stammhirn von Ratten nach Vorbehandlung mit 100.0 mg α-MpT (i.p.) im Verlauf einer subakuten Clonidin-Behandlung (10.0 mg/Liter)

- U m s a t z b e s t i m m u n g e n -

Gruppe (Bezeichnung)	biochem. Bestimmung am Behandlungstag	Zeit der Vorbehandlung	Gehalt in μg/g Stammhirn $\pm$ Standardabweichung NA	Umsatzänderung%	Gehalt in μg/g Stammhirn $\pm$ Standardabweichung DA	Umsatzänderung%
Kontrollen		2 Std.	1.175 $\pm$ 0.231(11)[a]		0.282 $\pm$ 0.104 (10)	
		3 Std.	1.143 $\pm$ 0.195(19)		0.290 $\pm$ 0.173(17)	
Gr. V D_A	1	2 Std.	1.605 $\pm$ 0.174(5)^{xxx}	- 36	0.448 $\pm$ 0.189(5)^{xxx}	- 58
	3	2 Std.	1.075 $\pm$ 0.234(5)	+ 9	0.218 $\pm$ 0.096(5)^{xx}	+ 23
	3	3 Std.	1.104 $\pm$ 0.187(5)	+ 4	0.346 $\pm$ 0.120(5)	- 19
	5	3 Std.	0.850 $\pm$ 0.387(5)^{x}	+ 26	0.193 $\pm$ 0.292(3)	+ 34
	7	3 Std.	0.838 $\pm$ 0.327(5)^{xx}	+ 27	0.117 $\pm$ 0.114(5)^{xx}	+ 60
	9	3 Std.	1.003 $\pm$ 0.208(5)	+ 13	0.234 $\pm$ 0.133(5)	+ 20

x $p < 0.05$ xx $p < 0.02$ xxx $p < 0.01$

a) Anzahl der Tiere

D i s k u s s i o n

In den vorliegenden Untersuchungen wurde Clonidin in relativ kleinen Dosen subakut über das Trinkwasser an männliche Ratten verabreicht und die Auswirkung dieser Behandlung auf die Gewichtsentwicklung, den Futter- und Wasserkonsum sowie das Verhalten der Tiere festgestellt. Im weiteren wurden die Einflüsse der verabfolgten Substanz auf den zentralen Gehalt und Umsatz von Noradrenalin und Dopamin (im Stammhirn) aufgezeigt; es wurde versucht, die Bedeutung, die diesen Aminen bzw. dem Clonidin für die untersuchten Parameter zukommt, aufzudecken.

Im Verlauf der Versuche trat eine Abhängigkeit zwischen der Stärke der Veränderungen der untersuchten Funktionen und der Höhe der verabreichten Dosis sowie der Behandlungsdauer auf.
Die Dosierung von 10.0 mg Clonidin/Liter Trinkwasser führte zu bewertbaren und eindeutigen Resultaten.

A. Einflüsse von Clonidin auf die Gewichtsentwicklung und den Futterkonsum

Die subakute Verabreichung von Clonidin (1.0-10.0 mg/Liter) über das Trinkwasser hatte bei allen Versuchsgruppen eine verminderte Nahrungsaufnahme und dosisabhängige Einschränkung der Gewichtszunahme zur Folge. Diese Ergebnisse stimmen mit den Befunden von LE DOUAREC und Mitarbeitern (1972) und VON DELBRÜCK (1966) überein.

Bereits 1966 stellte VON DELBRÜCK im Rahmen erster toxikologischer und teratologischer Tierversuche nach oraler Zufuhr von 25-1000 µg Clonidin/kg/d eine "deutlich von der Dosis abhängige Einschränkungen des Wachstums" an Ratten fest und führte diese nicht nur auf die gegenüber den Kontrollen deutlich reduzierte Futteraufnahme, sondern auch auf eine herabgesetzte Futterverwertung zurück.
Desgleichen hatten LE DOUAREC und Mitarbeiter (1972) auch nach akuter Verabreichung von Clonidin (0.1-2.0 mg/kg per os bzw. 0.05-1.0 mg/kg s.c.)

an isoliert gehaltenen Ratten eine Einschränkung der Nahrungsaufnahme beobachtet. Sie vermuteten die Ursache hierfür in einer Aktivierung eines "besonderen Typs zentraler α-Rezeptoren" durch Clonidin. Die direkte Applikation dieser Substanz in den Hypothalamus oder den lateralen Gehirnventrikel hatte dagegen eine deutliche Steigerung der Futteraufnahme bei "gesättigten" Ratten zur Folge (HOLMAN et al 1971; LE DOUAREC et al 1972; BROEKKAMP und VAN ROSSUM 1972).

Den hypothalamischen Kerngebieten, insbesondere dem Nucleus ventromedialis der pars tuberalis hypothalami bzw. den sich anschließenden Bezirken ist eine bedeutende Rolle für die Regulation von Hunger und Sättigung zuzumessen.
Stellt der Nucleus ventromedialis das Sättigungszentrum dar, dessen Funktion eine Hemmung der Futteraufnahme sein soll (ANAND und BROBECK 1951; ANAND und DUA 1955), so sollen der seitlich anschließende morphologisch heterogene Bezirk des Nucleus lateralis sowie das in dieser Gegend verlaufende "median forebrain bundle" die Nahrungsaufnahme stimulieren (ANAND und BROBECK 1951; DELGADO und ANAND 1953).

Direkte Applikation von NA in den Hypothalamus und die perifornicale Region führte bei Ratten einen gesteigerten Freßtrieb herbei, der durch Phenoxybenzamin und Phentolamin, nicht jedoch durch Propanolol verhindert werden konnte (GROSSMAN 1960, 1962; MILLER et al 1964; BOOTH 1968; LEIBOWITZ 1970; GOLDMAN et al 1971; BERGER et al 1971).
Somit scheint ein System von α-Adrenozeptoren im Hypothalamus für die Regulation der Futteraufnahme verantwortlich zu sein.
Neuere Untersuchungen stellten in diesem adrenergen System des Hypothalamus "Hungerrezeptoren" vom α-Typ bzw. "Sättigungsrezeptoren" vom β-Typ fest, deren Reizung entweder die Nahrungsaufnahme induzierte oder eine Hemmung des Futterkonsums zur Folge hatte (GROSSMAN 1960; LEIBOWITZ 1970; CONTE et al 1968).
Ein weiteres Sättigungssystem bzw. Substrat für Anorexie stellt das "Ventral noradrenergic bundle" mit seinen plexus im Hypothalamus dar (AHLSKOG und HOEBEL 1973).

In den erwähnten Steuerungsstellen kann demnach ein Wirkungsort für anorexigene Substanzen gesucht werden. Diese Verbindungen hemmen die

Futteraufnahme, indem sie entweder "Sättigungsbezirke" stimulieren oder aber "Hungerbezirke" dämpfen.

Besonders ausgeprägt sind die anorexigenen Wirkungen des Amphetamins bzw. amphetaminähnlich-wirksamer Verbindungen (ANDERSSON und LARSSON 1957; STOWE und MILLER 1957; EPSTEIN 1959; SPENGLER 1960; CARLISLE 1964; BOOTH 1968a; AHLSKOG und HOEBEL 1973). Auch die chronische Verabfolgung dieser Stoffe hatte - wie auch Clonidin in den vorliegenden Untersuchungen - eine verminderte Gewichtszunahme der behandelten Tiere zur Folge (EHRICH und KRUMBHAAR 1937; HERMAN et al 1971).

Neben Noradrenalin wird auch den anderen biogenen Aminen eine Rolle in der zentralen Regulation der Nahrungsaufnahme zugeschrieben. Während 5-Hydroxytryptamin die Futteraufnahme einschränkt (GOLDMAN et al 1971), führt Dopamin einen gesteigerten Freßtrieb bei hungrigen Ratten herbei (FRIEDMAN et al 1973).

Bei Untersuchungen der Beeinflussung des Verhaltens, des Freßtriebs und der Wasseraufnahme durch die drei Monoamine 5-Hydroxytryptamin, Noradrenalin und Dopamin - besonders erstere - muß stets bedacht werden, daß die Wirkung nach intracerebraler Applikation von dem Injektionsort bzw. dem von der Injektion betroffenen Funktionszentrum abhängig ist. Man muß annehmen, daß sowohl "Hungerzentren (Durstzentren)" als auch "Sättigungszentren" adrenerg oder tryptaminerg erregt werden können; bei genauer Einhaltung einer gezielten Methodik lassen sich die entsprechenden Effekte klar und eindeutig darstellen.
Die Methodik der intracerebralen Applikation erlaubt somit keine Aussage über die nach "systemischer" Verabreichung eintretenden Wirkungen; sie vermag aber sehr wohl Befunde verschiedener Autoren, die teilweise gegensätzliche Effekte beschreiben, aufzuklären.
Möglicherweise ist auch die Ausgangslage des zentralen Regelungssystems für die nach "systemischer" Applikation registrierten Wirkungen weitgehend verantwortlich.

C l o n i d i n entfaltet bei der Ratte in Abhängigkeit von der Applikationsart entgegengesetzte Wirkungen auf die Futteraufnahme.

Da diese Substanz neben peripheren auch zentrale α-Adrenozeptoren stimuliert (ANDÉN et al 1970), da sie weiterhin α-sympathikomimetische Wirkungen zeigt (HOEFKE und KOBINGER 1966; KOBINGER und WALLAND 1967, 1967a; BOISSIER et al 1968; CONSTANTINE und MC SHANE 1968; AUTRET et al 1970) und Effekte des natürlichen Transmitters Noradrenalin nachahmen kann (KOBINGER und WALLAND 1973), ist die nach direkter Applikation in den Hypothalamus hervorgerufene Steigerung des Freßtriebs wohl einer Reizung besonderer α-Adrenozeptoren innerhalb eines "adrenergen Hungerbezirkes" zuzuschreiben, zumal die vermehrte Futteraufnahme durch verschiedene α-Adrenolytika unterbunden werden kann (BROEKKAMP und VAN ROSSUM 1972; LE DOUAREC et al 1972).

Für den hemmenden Einfluß des Clonidin auf den Futterkonsum nach subcutaner bzw. oraler Verabreichung, wie er von LE DOUAREC und Mitarbeitern (1972) beschrieben und auch in den eigenen Untersuchungen festgestellt wurde, können ebenfalls spezielle α-Adrenozeptoren verantwortlich gemacht werden, da auch die anorexigene Wirkungskomponente dieser Substanz durch einige α-Adrenolytika aufgehoben werden kann (LE DOUAREC et al 1972).

Eine direkte Beeinflussung des durch möglicherweise β-Rezeptoren gesteuerten "Sättigungssystems" (LEIBOWITZ 1970) durch das "reine α-Adrenozeptoren-stimulierende" Clonidin (ANDÉN et al 1970) ist wohl auszuschließen.

Dennoch wäre ein Zusammenspiel mit 5-Hydroxytryptamin, das letztlich β-adrenerge Eigenschaften zu entfalten vermag (GOLDMAN et al 1971), denkbar.
Von größerer Wahrscheinlichkeit jedoch ist eine Dämpfung des "Hungerbezirks" durch Clonidin - eventuell durch aktive Hemmung - wodurch es zum Überwiegen des "Sättigungssystems" kommen könnte, was eine Einschränkung des Futterkonsums zur Folge hätte. Dies würde auch in den vorliegenden Untersuchungen die plötzliche Steigerung des Futterkonsums nach dem Clonidinentzug auf Normalwerte und darüber hinaus erklären, zumal nach dem Absetzen die Clonidinwirkungen relativ schnell abklingen und somit auch die Dämpfung des "Hungersystems" plötzlich aufgehoben wäre.
Die Ursache für die der Steigerung des Futterkonsums unmittelbar vorangegangene Anorexie nach Absetzen von 10.0 mg Clonidin/Liter Trinkwasser könnte in dem apathischen Verhalten der Tiere während der "Sedationsphase"

der Entziehung gesucht werden, in der die motorische Aktivität und damit auch die Futteraufnahme eingeschränkt ist.
Ob der Futterkonsum durch Clonidin gehemmt oder gesteigert wird, ist wohl eine Frage der Ausgangssituation - wie Applikationsart und Dosis - wobei eine Beeinflussung zentraler α-Adrenozeptoren durch diese Substanz gesichert erscheint. Inwieweit die Quantität beeinflußter Rezeptoren für eine Hemmung oder Steigerung der Futteraufnahme eine Rolle spielt bzw. welche Bedeutung der Affinität des Clonidin zu diesen und seiner "intrinsic activity" zukommt oder welchen pharmakodynamischen Gesichtspunkten hier weitere Bedeutung zuzumessen ist, müßte geklärt werden.
Ob das "ventral noradrenergic bundle" durch Clonidin beeinflußt wird oder ob durch diese Substanz eine indirekte Wirkung über 5-HT auf das "Sättigungssystem" erfolgt, kann zur Zeit nicht gesagt werden.

Die Einschränkung des Wachstums bzw. der Gewichtsentwicklung nach oraler Verabreichung von Clonidin sowie das Auftreten von Gewichtsverlusten in einigen Versuchsgruppen während der ersten Behandlungstage kann zum großen Teil auf den verminderten Futterkonsum der Tiere zurückgeführt werden.
Weiterhin scheint die motorische Aktivität der Versuchstiere - die entweder stark verringert (Phase der "Sedation") oder aber extrem gesteigert war (Phase der Erregung und Aggressivität) - und die vorherrschende Diurese (LE DOUAREC et al 1971; HOEFKE und KOBINGER 1966) bei verminderter Flüssigkeitsaufnahme (LE DOUAREC et al 1971) eine nicht unbedeutende Rolle für die eingeschränkte Gewichtsentwicklung zu spielen.
Der vorliegende Befund, daß bei juvenilen Ratten, die in der Regel die Geschlechtsreife noch nicht erreicht hatten, keine Gewichtsverluste verzeichnet werden konnten, ist wahrscheinlich auf die andere Ausgangslage dieser Tiere zurückzuführen. Junge Ratten zeigen im Gegensatz zu ausgewachsenen Tieren eine erhebliche Spontanmotorik; sie dürften somit auch einen höheren Arbeitsstoffwechsel haben als die meist recht ruhigen adulten Tiere. Die durch Clonidin bewirkte "Sedation" reduziert den Arbeitsstoffwechsel und kann somit zur Erhaltung des Körpergewichts trotz verringerter Futteraufnahme beitragen.

B. Einflüsse von Clonidin auf den Wasserkonsum

Wie die Ergebnisse der eigenen Untersuchungen zeigen, hat die subakute Verabreichung kleiner Clonidindosen (1.0-10.0 mg/Liter) über das Trinkwasser eine Abnahme des Wasserkonsums bei Ratten zur Folge, die zu Beginn der Behandlung besonders ausgeprägt ist.

LE DOUAREC und Mitarbeiter konnten bereits 1971 an Ratten, denen für 18 Stunden das Trinkwasser entzogen worden war, nach subcutaner Injektion von 0.1 bzw. 0.3 mg Clonidin/kg eine auffällige Diurese und verminderte Flüssigkeitsaufnahme bei diesen Tieren feststellen und machten auch für die Einschränkung der Wasseraufnahme eine Aktivierung besonderer α-Adrenozeptoren im Zentralnervensystem verantwortlich.
VON DELBRÜCK (1966) hatte dagegen nach oraler Applikation von Clonidin (25-1000 μg/kg/d) einen dosisabhängig erhöhten Wasserverbrauch bei Ratten beobachtet und auf die diuretische Wirkung der verabfolgten Substanz zurückgeführt.
Somit können durch die eigenen Untersuchungen die Befunde von LE DOUAREC und Mitarbeitern (1971) bekräftigt, die Aussage von VON DELBRÜCK (1966) dagegen nicht bestätigt werden.

Ein verminderter Wasserkonsum wurde auch nach Verabreichung von Amphetamin festgestellt (ANDERSSON und LARSSON 1957; EPSTEIN 1959; SPENGLER 1960; CARLISLE 1964). Somit ergeben sich auch hier gewisse Parallelen zwischen der Wirkung von Clonidin und der von Amphetamin.

Der Wasserkonsum ist von verschiedenen Faktoren abhängig. Neben dem Nahrungstrieb soll auch der Trinktrieb einer zentralen Regulation durch spezielle Neurone im lateralen Hypothalamus unterliegen, die zwar gut lokalisiert werden, jedoch von solchen, die die Futteraufnahme beeinflussen, zur Zeit noch nicht klar getrennt werden können (GROSSMAN 1960). Durch Microinjektionen cholinerger Substanzen in dieses Gebiet war es möglich, eine ausgeprägte und anhaltende Wasseraufnahme bei Ratten mit ausgeglichener Flüssigkeitsbilanz hervorzurufen (GROSSMAN 1962, 1962a).

Neben den cholinergen sollen auch adrenerge Mechanismen für die Flüssigkeitsaufnahme bei der Ratte von Bedeutung sein, da zentral wirksame oder zentral applizierte α-Sympathikomimetika neben einer verstärkten Diurese eine negative Wasserbilanz und Einschränkung der Flüssigkeitsaufnahme bei diesen Tieren zur Folge haben (LEHR et al 1967).
Eine weitere Rolle in der Regulation des Wasserhaushaltes spielt das Angiotensin bzw. Renin, das neben Vasokonstriktion, Blutdrucksteigerung und Aldosteronfreisetzung bei der Ratte auch die Flüssigkeitsaufnahme induziert (FRITZSIMONS 1969; EPSTEIN et al 1969, 1970).

PESCAR und Mitarbeiter (1970, 1970a) haben festgestellt, daß viele blutdrucksenkenden Pharmaka auch eine Steigerung der Wasseraufnahme zur Folge haben können, die auf einer Erhöhung der Plasmareninaktivität beruhen soll.
Clonidin ist zwar ein Antihypertensivum, weist jedoch eine biphasische Blutdruckwirkung auf, wobei der hypotonen Wirkungskomponente, deren Ursache eine Hemmung des Sympathikustonus ist (SATTLER und VAN ZWIETEN 1967; KOBINGER und WALLAND 1967, 1967b; SCHMITT et al 1967, 1968, 1969; SHERMAN et al 1968; CONSTANTINE und MC Shane 1968; KLUPP et al 1970; TAUBERGER et al 1970), eine initiale kurzdauernde Blutdrucksteigerung durch α-sympathikomimetische Effekte vorangeht (HOEFKE und KOBINGER 1966; KOBINGER und WALLAND 1967a; BOISSIER et al 1968; CONSTANTINE und MC SHANE 1968; AUTRET et al 1970). Obwohl auch diese Substanz wie andere blutdrucksenkende Pharmaka die Plasmareninaktivität bei der Ratte steigert (ROSENTHAL et al 1970) und darüber hinaus eine Diurese hervorruft (HOEFKE und KOBINGER 1966) konnte in den vorliegenden Untersuchungen keine Steigerung der Flüssigkeitsaufnahme festgestellt werden.

Der verminderte Wasserkonsum läßt sich durch die α-adrenerge Wirkungskomponente dieser Substanz erklären. Dieser Effekt kann sowohl auf einer Erregung adrenerg innervierter "Sättigungszentren" als auch auf einer direkten Vermehrung der Aldosteronausschüttung beruhen.
Eine weitere Erklärung für den herabgesetzten Wasserkonsum könnte darin gesehen werden, daß dieser durch die verminderte Futteraufnahme mitherbeigeführt wurde, zumal ADOLPH (1947) eine solche Wechselbeziehung

zwischen Futter- und Wasserverbrauch nachgewiesen hat.

Die extreme Reduktion des Wasserkonsums bei einigen Versuchsgruppen unmittelbar nach Verabreichung und Entzug von Clonidin kann, wie auch der verminderte Futterkonsum, im apathischen Verhalten und in der eingeschränkten motorischen Aktivität der Tiere während der "Sedationsphase" seine Ursache haben.
Die Zunahme der Flüssigkeitsaufnahme im Verlauf der subakuten Behandlung (Phase der Anpassung) läßt eine Tolerenzentwicklung vermuten.

C. Einflüsse von Clonidin auf das Verhalten der Versuchstiere und den zentralen Gehalt und Umsatz von NA und DA

Im Laufe der subakuten Behandlung mit Clonidin (1.0–10.0 mg/Liter) konnten unterschiedliche Verhaltensweisen bei den Versuchstieren beobachtet werden, deren Ausprägung ebenfalls eine deutliche Abhängigkeit sowohl von der Dosis als auch von der Dauer der Verabfolgung der Substanz erkennen ließen.

Die erste Verhaltensänderung äußerte sich in einer tiefen Apathie und Müdigkeit bei allen behandelten Ratten, die spätestens 15 Stunden nach der ersten Clonidin-Zufuhr eingetreten waren. In dieser Phase fiel an allen Ratten die weite Öffnung der Lidspalten auf. Die Mehrzahl der Tiere, denen 10.0 mg Clonidin/Liter Trinkwasser verabfolgt wurde, zeigte bereits zu diesem Zeitpunkt eine auffallende Piloerektion und einen deutlichen Exophthalamus.

Eine "Sedation" nach Verabreichung von Clonidin, die ihren Ausdruck in einem ausgeprägten Schlafbedürfnis und einer auffälligen Apathie fand, ist an Ratten (VON DELBRÜCK 1966; NG et al 1967; LAVERTY und TAYLOR 1969; HOLMAN et al 1971), an Katzen und Hunden (HOEFKE und KOBINGER 1966) sowie in zahlreichen klinischen Untersuchungen am Menschen (GRAUBNER und WOLF 1966; BOCK et al 1966; FRANK und VON LOEWENICH-LAGOIS 1966; GRABNER et al 1966; KNOBLOCH und MORR 1966; KOCHSIEK und FRITSCHE 1966; MICHEL et al 1966; DAVIDOV et al 1967;

IISALO und LAURILA 1967; NG et al 1967; STEINBACH 1967; MAGUS und LONG 1968; PARSONS und MORLEDGE 1970; PUTZEYS und HOOBLER 1972) bereits beobachtet worden.

Die behandelten Versuchstiere zeigten dabei weit geöffnete Lidspalten (HOEFKE und KOBINGER 1966; NG et al 1967; HOLMAN et al 1971), Piloerektion (HOEFKE und KOBINGER 1966; NG et al 1967; LAVERTY und TAYLOR 1969; MAJ et al 1972) und Exophthalmus (LAVERTY und TAYLOR 1969; HOLMAN et al 1971; MAJ et al 1972).
Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse stimmen also mit den oben angeführten Befunden überein.

Eine i n i t i a l e Exzitationsphase bzw. Reizbarkeit, wie sie von LAVERTY und TAYLOR (1969), VON DELBRÜCK (1966) und NG und Mitarbeitern (1967) beobachtet wurden, konnte nicht festgestellt werden. Es ist aber nicht auszuschließen, daß diese in den Nachtstunden aufgetreten ist, zumal der Beginn der Clonidin-Zufuhr in allen Versuchsansätzen in den Nachmittagsstunden lag.

Die Piloerektion, für die wohl die musculi arrectores pillorum und die durch Clonidin herabgesetzte Durchblutung der Haut (BOCK et al 1966; EHRINGER 1966; MERGUET et al 1968) verantwortlich sind und welche auch nach Injektionen von Noradrenalin bzw. Adrenalin auftritt (GRAUBNER und WOLF 1966), sowie das Hervortreten der Bulbi sind typische sympathikomimetische Effekte und können als Folge der α-adrenomimetischen Clonidinwirkungen angesehen werden (HOEFKE und KOBINGER 1966; HOLMAN et al 1971).
Als weiterer Hinweis auf die direkte Beeinflussung zentraler noradrenerger Mechanismen durch Clonidin kann die "Anti-Ptose-Wirkung" dieser Substanz gewertet werden, die besonders auffällig an reserpinisierten Mäusen zu beobachten ist (HOEFKE und KOBINGER 1966; ANDÉN 1970a); denn auch der NA-Precursor threo-DOPS bewirkt an mit Reserpin vorbehandelten Mäusen ein gelegentliches Öffnen der Lidspalten (CREVELING et al 1968).

Als Ursache der "Sedation" nach Zufuhr von Clonidin wurde bisher eine Beeinflussung besonderer "Subtypen" zentraler α-Adrenozeptoren durch

die verabreichte Substanz angenommen (DELBARRE und SCHMITT 1970, 1973; FÜGNER 1971; FÜGNER und HOEFKE 1971), zumal die "sedative" Wirkungskomponente von Clonidin durch verschiedene α-Adrenolytika mit Ausnahme von Phenoxybenzamin, nicht dagegen durch Propanolol aufgehoben werden kann (GRAUBNER und WOLF 1966; DELBARRE und SCHMITT 1969, 1970, 1971, 1973; FÜGNER 1971; HOLMAN et al 1971).

Die Beobachtung, daß die Mehrzahl der Tiere am ersten Tag der Behandlung dunkle Auflagerungen auf den Lidrändern aufwies, ist wohl auf mangelndes "Putzen" infolge der zu diesem Zeitpunkt noch vorherrschenden Apathie und Müdigkeit zurückzuführen.

Die "Sedationsphase" nach Verabreichung von Clonidin war stets nur von kurzer Dauer, denn bereits vom zweiten Behandlungstag an wurde sie von anderen Verhaltensweisen abgelöst.
Nach einer anfänglichen Überempfindlichkeit gegenüber Reizen jeglicher Art, die mit ausgeprägter Schreckhaftigkeit, Hypermotilität und Angstzuständen beantwortet wurden, zeigten die Tiere nach auffälligen Stereotypien ein ausgesprochen aggressives Verhalten mit heftigen Kampfhandlungen.

Eine i m A n s c h l u ß an die "Sedation" auftretende erhöhte Reizempfindlichkeit mit Angstzuständen ist bei mit Clonidin behandelten Tieren bisher nicht beschrieben worden.
Dagegen beobachteten HOEFKE und KOBINGER (1966) nach Verabreichung dieser Substanz an Katzen ein "katalepsieartiges Erscheinungsbild", das als Stereotypie gedeutet werden kann. Desgleichen haben NG und Mitarbeiter (1967) auch an Ratten einen "Torpor" festgestellt.

Hypermotorische Phasen und Ausbrüche heftiger Kampfaktionen im Verlauf einer "chronischen" Clonidin-Behandlung sind auch von NG und Mitarbeitern (1967) sowie von LAVERTY und TAYLOR (1969) bei Ratten und von KRAUSE (persönliche Mitteilung) an Mäusen beobachtet worden.
Diese Befunde können durch die vorliegenden Untersuchungsergebnisse bestätigt werden.

Aggressive Handlungen traten auch nach akuter Verabreichung hoher subtoxischer Clonidindosen bei Mäusen auf (MORPURGO 1968). Eine gleichsinnige Verhaltensänderung beobachteten auch ANDÉN und Mitarbeiter (1970)

sowie MAJ und Mitarbeiter (1972) nach kombinierter Verabfolgung von Clonidin und Apomorphin an Mäusen, die zur Herabsetzung der motorischen Aktivität mit Reserpin und (oder) Hemmstoffen der Tyrosin-Hydroxylase vorbehandelt worden waren.

Nach Abklingen der Erregungszustände und der Aggressivität folgte etwa vom 13. Behandlungstag bis zum Clonidinentzug eine Phase der Anpassung, in der sich das Verhalten der Versuchstiere - von vereinzelten stereotypen Handlungen und kurzweilig angedeutetem Kampfverhalten abgesehen - nicht wesentlich von dem der Kontrollen unterschied.
Das Absetzen der Substanz dagegen hatte deutliche Entzugserscheinungen zur Folge. Die Versuchstiere zeigten zunächst eine ausgeprägte Apathie und schließlich auch leichte Stereotypien und gelegentlich Kampfhandlungen.

Eine Anpassung an die Zufuhr von Clonidin im Zuge einer längeren Verabfolgung dieser Substanz zum einen und die Auswirkungen eines plötzlichen Entzugs auf das Verhalten der Tiere zum anderen sind bisher in der Literatur nicht beschrieben worden, wurden aber an Mäusen bereits beobachtet (KRAUSE persönliche Mitteilung).
Auch für das Psychoanaleptikum Amphetamin wurde während bzw. nach einer chronischen Behandlung bei der Ratte eine Tolerenzentwicklung gegenüber der anfänglich erregenden Wirkungskomponente dieser Substanz und auffallende Entzugserscheinungen - ähnlich wie diejenigen von Clonidin in den vorliegenden Versuchen - festgestellt.

Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse lassen deutliche Auswirkungen auf die motorische Aktivität der Versuchstiere in Abhängigkeit von der Dauer der Clonidinzufuhr erkennen.

Es kann als sicher angenommen werden, daß den zentralen Catecholaminen eine bedeutende Rolle für die Regulation der motorischen Aktivität zukommt (HORNYKIEWICZ 1966; VAN ROSSUM 1970), die wiederum in entscheidendem Maße das Verhalten bestimmt.

Substanzen, die die Biosynthese der Catecholamine selektiv hemmen - wie das α-Methyl-Tyrosin - haben eine Sedation zur Folge (HANSON 1965; SPECTOR et al 1965; MOORE 1965, 1966; ANDÉN et al 1966, DOMINIC und MOORE 1969). Die sedierende Wirkung von Reserpin, das eine Senkung des NA-, DA- und 5-HT-Spiegels im Gehirn verursacht (CARLSSON et al 1957; BERTLER 1961), wird durch Injektion von DOPA, nicht jedoch durch Verabreichung von 5-Hydroxytryptophan aufgehoben (CARLSSON und LINDQVIST 1967).
Direkt an die Gehirnventrikel appliziertes NA hat in Abhängigkeit von seiner Konzentration ebenfalls "sedative" Wirkungen zu Folge (LEIMDORFER 1950; FELDBERG und SHERWOOD 1954; HERMAN 1970).
Somit kann "Sedation" (bei Tieren) als herabgesetzte motorische Aktivität verstanden werden, die durch eine Beeinflussung des zentralen CA-Gehaltes verursacht wird.

Noradrenalin und Dopamin weisen im Gehirn eine unterschiedliche Verteilung auf.
Während die höchsten Konzentrationen an NA im Diencephalon, Mesencephalon und in der Medulla oblongata nachgewiesen wurden, kommt DA zum größten Teil im Corpus striatum und im Nucleus caudatus in den synaptischen Endausbreitungen und Knötchen des nigro-striatalen Systems vor (BERTLER und ROSENGREN 1959, 1959a, b; HORNYKIEWICZ 1966, 1973).

Eine Funktion des Corpus striatum ist die Hemmung der spontanen Motorik (SPIEGEL 1964).
Nach HORNYKIEWICZ (1966, 1968) ist Dopamin an der Regulation motorischer Funktionen beteiligt, indem es als "Desinhibitor" eine "Abschwächung der striatalen Hemmung der Motorik" herbeiführt, was demnach eine Erhöhung der spontanen Motilität zur Folge hat.

Eine Steigerung der motorischen Aktivität kann aber auch durch noradrenerge Mechanismen verursacht werden.
So führt die Verabreichung von Substanzen, die die Konzentration von NA im synaptischen Spalt erhöhen, eine zentrale Erregung herbei (GLOWINSKI und BALDESSARINI 1966).

Die Verabreichung des NA-Precursors threo-3, 4-Dihydroxy-phenylserin (DOPS) hat zwar einen Anstieg des zentralen NA-Gehaltes zur Folge (CARLSSON 1964; BENKERT et al 1973), übt jedoch keinen Einfluß auf das Verhalten aus (BENKERT et al 1973). Wird diese Substanz dagegen nach Hemmung der Monoaminoxydase (MAO) appliziert, können hypermotorische Phasen, die auch Kampf-verhalten beinhalten, auftreten (BENKERT et al 1973; KRAUSE un-veröffentlichte Versuche).
Inwieweit ein Zusammenhang zwischen einer "gezielten" Steigerung der motorischen Aktivität durch noradrenerge und "dopaminerge" Mechanismen besteht, ist zur Zeit noch nicht geklärt.
Von KUSCHINSKI und HORNYKIEWICZ (s. HORNYKIEWICZ 1973) wurde vor kurzem folgende Hypothese aufgestellt:

"Obwohl Dopamin das biogene Amin ist, das direkt an der lokomotorischen Aktivität striatalen Ursprungs (durch Pharmaka) beteiligt ist, bestimmt die Aktivität noradrenerger Mechanismen im Gehirn die Empfindlichkeit des wirksamen (extrapyramidalen) motorischen Systems, durch welches Dopamin seine Funktion ausübt."

Eine besondere Form zentraler Erregung, die ebenfalls mit hypermotorischen Phasen einhergeht, stellt das aggressive Verhalten dar.
Durch die zentrale Steigerung der Aktivität von Noradrenalin (GUNNE 1970; BANDLER 1971; BENKERT et al 1973) oder Dopamin (EVERETT 1968; LAMMERS und VAN ROSSUM 1968; BARTHOLINI et al 1969; RANDRUP und MUNKVAD 1969; VAN ROSSUM 1970a; MC KENZIE und KARPOWICZ 1970; SENAULT 1970, 1971; HASSELAGER et al 1972; BENKERT et al 1973) bzw. auch beider Catecholamine (BENKERT und KÖHLER 1972) können bei Tieren Kampfhandlungen induziert werden.
Auch die Verabreichung von Amphetamin, das Catecholamine im Zentral-nervensystem (STEIN 1964; RECH 1964; HANSON 1966, 1967; GLOWINSKI und BALDESSARINI 1966; MOORE et al 1970; WISE und STERN 1970; QUINTON und HALLIWELL 1963; WEISMAN et al 1966; HANSON 1966; RANDRUP und MUKVAD 1966) und in der Peripherie (BURN und RAND 1958) freisetzt, kann ein aggressives Verhalten zur Folge haben (HASSELAGER et al 1972; RANDRUP und MUNKVAD 1967; ERNST 1965; LAPIN und SAMSONOVA 1964; CHANCE 1948; MOORE 1963; SILVERMAN 1963; KARLI 1960).

Neuere Untersuchungen haben ergeben, daß die Aktivierung zentraler DA-Rezeptoren die Voraussetzung ist für die "Normal-Motilität". Darüber hinaus wird die Motorik quantitativ wie qualitativ beeinflußt durch die Aktivität zentraler α-Adrenozeptoren. Zu Erregungsphasen bzw. Kampfverhalten kann es demnach nur dann kommen, wenn sowohl DA-Rezeptoren als auch α-Adrenozeptoren im Gehirn stimuliert werden (ANDÉN et al 1970, 1970a, 1973; MAJ et al 1972).
Diese Befunde können auch durch die Kombinationsversuche der vorliegenden Untersuchungen bekräftigt werden. Sie haben gezeigt, daß sich durch die Injektion einer relativ kleinen Dosis Apomorphin bei allen Versuchstieren, denen 2.5, 5.0 bzw. 10.0 mg Clonidin/Liter Trinkwasser verabreicht wurde, innerhalb von wenigen Minuten spontane Kampfhandlungen reproduzieren lassen, die nach Vorbehandlung mit Haloperidol bzw. Yohimbin ausbleiben. Apomorphin erregt die Dopamin-Rezeptoren direkt (ANDÉN 1967) und ist geeignet, einen eventuellen ("relativen") DA-Mangel zu kompensieren (BUTCHER et al 1969); durch Clonidin erfolgt aber gleichzeitig eine Erregung zentraler α-Adrenozeptoren (ANDÉN et al 1970). Somit sind für das aggressive Verhalten der Tiere Aktivitätssteigerungen beider Monamine im Gehirn verantwortlich zu machen.
Die "Ausschaltung" einer dieser Komponenten hat das Ausbleiben spontaner Aggressivität zur Folge, zumal Haloperidol bei niedriger Dosierung als DA-Antagonist fungiert (ANDÉN et al 1970b; JANSSEN 1967) und durch Yohimbin eine Blockierung von α-Adrenozeptoren erfolgt (GUERRERO-FIGUERROA et al 1972).

Die hohe Mortalität bzw. die ausgeprägten Zuckungen und klonisch-tonischen Krämpfe der Versuchstiere nach Verabfolgung von Yohimbin könnten durch die Steigerung von 5-HT im Gehirn durch diese Substanz (PAPESCHI et al 1971) begünstigt worden sein.
Neben den zentralen Catecholaminen scheint auch das 5-Hydroxytryptamin (5-HT) im Gehirn die Ausprägung von Kampf-Verhalten bei Tieren zu beeinflussen.
So wiesen aggressive Mäuse (GARATTINI 1967; GIACALONE et al 1968) und Ratten (VALZELLI und GARATTINI 1972), die von anderen Tieren isoliert gehalten wurden, einen verminderten 5-HT-Umsatz im Gehirn auf.
Auch die Blockierung der 5-HT-Synthese durch Parachlorophenylalanin (p-CPA) hatte sexuelle Übererregbarkeit und Aggressivität zur Folge

(BENKERT et al 1973a; KARLI et al 1969; SHEARD 1969).

Im Gegensatz zur motorischen Aktivität können S t e r e o - t y p i e n nur über "dopaminerge", nicht dagegen über noradrenerge Mechanismen ausgelöst werden (ERNST 1967; SCHEEL-KRÜGER und RANDRUP 1967; RANDRUP und SCHEEL-KRÜGER 1966; WEISSMAN et al 1966; HANSON 1966; RANDRUP und MUNKVAD 1966, 1966a; RANDRUP und JONAS 1967).
Da sowohl die Injektion von Dopamin (ERNST und SMELIK 1966; FOG et al 1967; COOLS und VAN ROSSUM 1970) und DOPA (CARLSSON et al 1957, 1970; ERNST 1965; RANDRUP und MUNKVAD 1966; COOLS 1971) als auch Verabreichung von Apomorphin (ERNST und SMELIK 1966) in das Gebiet des Corpus striatum bzw. Nucleus caudatus Stereotypien zur Folge haben, wird angenommen, daß die für die Ausbildung stereotyper Verhaltensweisen verantwortlichen "dopaminergen" Mechanismen im Neostriatum lokalisiert sind.
Stereotypien nach Zufuhr von Apomorphin (THER und SCHRAMM 1962; ERNST 1965, 1967; ERNST und SMELIK 1966; MENGE und BRAND 1971) - wie sie auch in den vorliegenden Kombinationsversuchen an Kontrolltieren beobachtet werden konnten - kommen durch eine direkte Stimulierung von DA-Rezeptoren zustande (ANDÉN 1967, 1969; ERNST 1967; UNGERSTEDT et al 1969).
Die Verabreichung von Amphetamin hat ebenfalls stereotype Verhaltensweisen zur Folge (RANDRUP et al 1963; WEISSMAN et al 1966; ERNST 1967; MUNKVAD und RANDRUP 1966; HERMAN 1967; RANDRUP und MUNKVAD 1967, 1970; MENGE und BRAND 1971; TAYLOR und SNYDER 1971; HASSELAGER et al 1972; KLINGENSTEIN et al 1973) und läßt eine weitere Übereinstimmung mit den in den vorliegenden Untersuchungen für Clonidin festgestellten Wirkungen erkennen.

Auch die Ergebnisse der biochemischen Bestimmungen weisen darauf hin, daß die Verhaltensänderungen der Tiere während subakuter Zufuhr von Clonidin eine Folge von Einflüssen dieser Substanz auf die zentralen Catecholamine darstellen.

Nachdem das lipophile Clonidin die Blut-Hirn-Schranke gut passiert und leicht ins Zentralnervensystem eindringt (KOBINGER und WALLAND 1967; EHRHARDT 1972), stimuliert es aufgrund seiner hohen Affinität zum α-Adrenozeptor (KÜNDIG et al 1967; BROEKKAMP und VAN ROSSUM 1972) auch zentrale α-Rezeptoren (ANDÉN et al 1970) und kann somit Noradrenalin partiell substituieren. Das Gleichgewicht der zentralen Catecholamine scheint durch die plötzliche Beeinflussung des noradrenergen Systems durch die zusätzliche "agonistische Komponente Clonidin" empfindlich gestört worden zu sein.

Noradrenalin kann durch einen feed-back-Mechanismus modulierend auf die eigene Biosynthese einwirken (COSTA und NEFF 1966), zumal es die Tyrosin-Hydroxylase in vitro hemmt (NAGATSU et al 1964) und die Konzentration an "freien Catecholaminen" eine Funktion von "Endprodukt-Hemmung" dieses Enzyms darstellt (WEINER 1970; WEINER et al 1972). ANDÉN und Mitarbeiter (1970) hatten für den verminderten NA-Umsatz nach Zufuhr von Clonidin gleichfalls einen negativen feed-back-Mechanismus auf die NA-Neurone verantwortlich gemacht. Es ist anzunehmen, daß Clonidin aufgrund der Erregung zentraler α-Adrenozeptoren einen "Rebound-Effekt" auslöst, der die Catecholamin-Biosynthese blockiert und dadurch auch die DA-Bildung vorübergehend senkt.

In den vorliegenden Untersuchungen waren in der Phase der "Sedation" Spiegel und Umsatz beider Catecholamine im Stammhirn signifikant vermindert. Besonders ausgeprägt waren die im Vergleich zu den Kontrollen festgestellten Veränderungen bei Dopamin. Die fluorometrische Bestimmung dieses Amins ergab eine Senkung der Konzentration im Stammhirn von 61 bzw. 75 % und einen um 66 bzw. 58 % verminderten Umsatz.

Die am Tage nach der erstmaligen Clonidin-Zufuhr festgestellte herabgesetzte Motorik der Tiere, die ihren Ausdruck fand in dem Stadium der "Sedation", kann demzufolge auf die zu diesem Zeitpunkt vorliegende Reduktion der Konzentration und des Umsatzes von Dopamin im Gehirn zurückgeführt werden.

Die Erregung besonderer zentraler α-Adrenozeptoren, die bisher als Ursache der "Sedation" nach Zufuhr von Clonidin angenommen wurde (DELBARRE und SCHMITT 1970, 1973; FÜGNER 1971; FÜGNER und HOEFKE 1971), stellt nach den vorliegenden Befunden die Voraussetzung für das Aufkommen eines "Sedationsstadiums" dar. Die eigentliche Ursache muß jedoch in den Auswirkungen dieses "Effekts" auf die zentralen Catecholamine, die für die motorische Aktivität letztlich verantwortlich sind, gesucht werden.

Das durch Clonidin ausgelöste "Rebound-Phänomen" hemmt die CA-Biosynthese im Gehirn und führt eine Reduktion von Dopamin herbei. Die Hemmung, die das Corpus striatum auf die Ausbildung spontaner Motorik ausübt (SPIEGEL 1964) wird nun nicht mehr durch Dopamin abgeschwächt (HORNYKIEWICZ 1966, 1968) und kommt in einer Herabsetzung der motorischen Aktivität bzw. in der "Sedation" der Tiere zum Ausdruck.

Da die Versuchstiere jedoch vom zweiten Tag der Behandlung an eine Steigerung über Motilität aufwiesen, ist anzunehmen, daß sich Dopamin relativ schnell zurückzukompensieren begann. Die biochemischen Analysen der vorliegenden Untersuchungen deckten bereits am dritten Tag der Clonidin-Zufuhr für Dopamin eine Zunahme seiner Konzentration (im Stammhirn) und die Tendenz zu einer Umsatzsteigerung auf.

Für die nach Abklingen "sedativer" Wirkungen sich anschließende Verhaltensänderung, die durch kurzweilig gesteigerte motorische Aktivität der Tiere zum einen und durch Überempfindlichkeit gegenüber Reizen und auffallenden Angstzuständen zum anderen geprägt waren, scheint in entscheidendem Maße die noradrenerge Komponente verantwortlich zu sein.

Durch das bereits zurückkompensierte Dopamin kann nun wieder eine Abschwächung der bis zu diesem Zeitpunkt infolge des DA-Mangels vorherrschenden Hemmung der spontanen Motorik durch das Corpus striatum erfolgen. Dieser "Enthemmungsmechanismus" durch Dopamin zum einen und die bestehende Aktivierung zentraler α-Adrenozeptoren durch Clonidin (und körpereigenes NA) zum anderen könnten letzlich zu den festgestellten Formen zentraler Erregung geführt haben.
Eine Verschiebung des Gleichgewichts der zentralen Catecholamine zugunsten von Dopamin bzw. der Aktivität seiner Rezeptoren im Neostriatum mag schließlich zu den stereotypen Handlungen der Tiere geführt haben, die in den vorliegenden Untersuchungen beobachtet werden konnten.

Für das aggressive Verhalten der Ratten, das seinen Ausdruck in heftigen Kampfaktionen fand, ist wohl eine gesteigerte Aktivität sowohl der α-Adrenozeptoren - durch Clonidin und körpereigenes Noradrenalin, möglicherweise im Hypothalamus und limbischen System (FUXE und UNGERSTEDT 1970) - als auch der DA-Rezeptoren - durch "überkompensiertes"

Dopamin, im Neostriatum - verantwortlich.
Diese Aktivitätssteigerung kommt auch durch den im Gegensatz zu den Kontrollwerten vermehrten Umsatz beider Catecholamine um den 7. Behandlungstag der vorliegenden Untersuchungen zum Ausdruck.
Auch die Ergebnisse der Kombinationsversuche lassen erkennen, daß eine wesentliche Voraussetzung für das Aufkommen spontaner Aggressivität die Reizung zentraler NA- wie DA-Rezeptoren darstellt.

Möglicherweise werden aggressive Handlungen zusätzlich durch eine Hemmung der 5-HT-Synthese im Gehirn durch Clonidin begünstigt, zumal ANDÉN und Mitarbeiter (1970) einen verminderten 5-HT-Umsatz nach Zufuhr von Clonidin festgestellt haben und daher annahmen, daß eine Stimulierung von α-Adrenozeptoren die Aktivität der 5-HT-Neurone direkt oder indirekt hemmen kann.
Ob darüber hinaus noch zusätzliche "kompensatorische Mechanismen" - wie eine partielle Hemmung der mitochondrialen Monoaminoxydase - eine Rolle spielen, müßte geklärt werden.

In der Phase der Anpassung schließlich, in der die Versuchstiere über einen längeren Zeitraum ein unauffälliges Verhalten zeigten, dürfte sich schließlich wieder ein normales Gleichgewicht der zentralen Catecholamine eingestellt haben. Geringfügige Schwankungen mögen zu den kurzweilig aufgetretenen Stereotypien oder Kampfhandlungen geführt haben.
Zusätzlich könnte auch eine Vermehrung von 5-HT stattgefunden haben, zumal Aggressivität einen Stress darstellt und Erregungszustände solcher Art eine Vermehrung der Syntheserate von 5-Hydroxytryptamin im Gehirn zur Folge haben (THIERRY et al 1968; MODIGH 1973). Die Befunde von FUXE und UNGERSTEDT (1970), daß durch eine Aktivitätssteigerung der 5-HT-Rezeptoren im Gehirn die erregende Wirkung einer vermehrten Aktivität von α-Adrenozeptoren - die mitunter auch Aggressivität zur Folge hat - aufgehoben werden kann, würden gut in dieses Bild passen.

Der Entzug von Clonidin hatte deutliche Auswirkungen auf die motorische Aktivität der Versuchstiere. Die Ergebnisse der akuten Eingriffe am ersten Entzugstag weisen darauf hin, daß Clonidin sehr schnell aus dem Zentralnervensystem eliminiert wird; dadurch wird das Gleichgewicht der zentralen Catecholamine - möglicherweise auch der Gehalt und Umsatz von 5-Hydroxytryptamin im Gehirn - abermals empfindlich gestört. Auf

eine eingetretene Verminderung des zentralen Gehaltes an NA und (oder) DA deuten sowohl das Auftreten einer ausgeprägten Apathie als auch die nun nicht mehr durch Apomorphin zu induzierenden Kampfhandlungen der Versuchstiere bzw. die im Vergleich zu den Kontrollen schwächer ausgeprägten Stereotypien hin.
Die Ursachen der in den vorliegenden Versuchen festgestellten Entzugserscheinungen und des Anstiegs der CA-Ausscheidung mit dem Harn in dieser Phase (HÖKFELT et al 1970; HANNSON et al 1973) bedürfen noch einer genauen Klärung.

Möglicherweise ergeben sich auch hier gewisse Parallelen zu Amphetamin, dessen Entzug ebenfalls deutliche Entzugserscheinungen der Tiere - eine Herabsetzung der motorischen Aktivität und aggressive Phasen - zur Folge hat und darüber hinaus mit einer Verringerung des Gehaltes an Noradrenalin und 5-Hydroxytryptamin im Kleinhirn einhergeht (HERMAN et al 1971).

Die vorliegenden Untersuchungen haben gezeigt, daß die Verabreichung des Anthihypertensivums Clonidin in relativ niedriger Dosierung über einen längeren Zeitraum bei der Ratte ausgeprägte Wirkungen auf die Gewichtsentwicklung, den Futter- und Wasserkonsum sowie das Verhalten zur Folge hat, die in entscheidendem Maße durch Einflüsse dieser Substanz auf den Gehalt und Umsatz der zentralen Catecholamine ausgelöst werden.
Es konnten auch gewisse Parallelen zu dem Psychoanaleptikum Amphetamin aufgezeigt werden, die bei der Anwendung von Clonidin berücksichtigt werden sollten.

Z u s a m m e n f a s s u n g

Das Antihypertensivum C l o n i d i n (Catapresan®) wurde an männliche Albinoratten unterschiedlicher Gewichtsklassen über eine Zeitdauer von 11, 24, 39 bzw. 45 Tagen in der Dosierung von 1.0, 2.5, 5.0 bzw. 10.0 mg/Liter mit dem Trinkwasser verabreicht. Die Auswirkungen dieser Behandlung auf die Gewichtsentwicklung, den Futter- und Wasserkonsum und das Verhalten der Tiere wurden beobachtet.

Im Laufe der Medikation wurden folgende akute Eingriffe vorgenommen:

a) Applikation von Apomorphin (0.5 mg/kg s.c. bzw. i.v.)

b) Applikation von Apomorphin (0.5 mg/kg s.c.)
nach Vorbehandlung mit Haloperidol (0.1 bzw. 0.2 mg/kg s.c.
- Vorbehandlungszeit: 3 Std. - 1 Std. - 30. Min.)

c) Applikation von Apomorphin (0.5 mg/kg s.c.)
nach Vorbehandlung mit Yohimbin (1.0 mg/kg i.v.
- Vorbehandlungszeit: 20 Min. bzw. 2.0 mg/kg s.c.
- Vorbehandlungszeit: 20 Min.)

Weiterhin wurden Gehalt und Umsatz von Noradrenalin und Dopamin im Stammhirn alle zwei Tage über einen Zeitraum von 9 - 11 (14) Tage fluorometrisch bestimmt.

Die subakute Verabreichung von Clonidin führte in allen Versuchsgruppen zu einer dosisabhängigen Einschränkung der Gewichtszunahmen und einm verminderten Futter- und Wasserkonsum.
Die Veränderungen im Verhalten der Tiere ließen eine deutliche Abhängigkeit sowohl von der Dosis als auch von der Dauer der Verabfolgung erkennen und konnten in folgenden Phasen eingeteilt werden:

a) "Sedation"
b) Angst und Überempfindlichkeit
c) Stereotypien
d) Erregung und Aggressivität
e) Anpassung

t Zieht.

Die akute Gabe von Apomorphin führte zu spontanen Kampfhandlungen, die nach Vorbehandlung mit Haloperidol oder Yohimbin ausblieben.
Am ersten Tag der Medikation wurde eine signifikante Verminderung beider Catecholamine im Stammhirn festgestellt, die für Dopamin besonders ausgeprägt war.
Im weiteren Verlauf der Behandlung blieb der Gehalt an Noradrenalin signifikant vermindert, während bei Dopamin eine Tendenz zu einer Erhöhung der Konzentration bestand.

Der Umsatz beider Monamine war am ersten Tag der Clonidin-Zufuhr signifikant vermindert. Um den 7. Behandlungstag konnten für Dopamin deutliche, für Noradrenalin geringfügige Umsatzsteigerungen festgestellt werden.

Die Einflüsse von Clonidin auf die zentralen biogenen Amine werden diskutiert.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchungen weisen auf eine Beeinflussung der zentralen Catecholamine durch Clonidin hin und lassen gewisse Parallelen zur Wirkung des Psychoanaleptikums Amphetamin erkennen.

S u m m a r y

The hypotensive drug clonidine (Catapresan^{R}) was given to male albino rats of different body weight in the drinking water for 11, 24, 39 and 45 days in concentrations of 1.0, 2.5, 5.0 and 10.0 mg/litre.
The influence of this treatment upon the behaviour, of body weight (increase), food and water intake of the animals was studied.

During medication the following acute interferent trials were performed:

a) Injection of apomorphine (0.5 mg/kg s.c. or i.v.)

b) Injection of apomorphine (0.5 mg/kg s.c.) three hours, one hour and 30 minutes respectively after pretreatment with haloperidol (0.1 or 0.2 mg/kg s.c.)

c) Injection of apomorphine (0.5 mg/kg s.c.) 20 minutes after pretreatment with yohimbine (1.0 mg/kg i.v. or 2.0 mg/kg s.c.)

Furthermore the level and turnover of noradrenaline and dopamine in brain-stem regions were estimated spectrofluorometrically for 9 to 11 (14) days every second day.

Subacute treatment with clonidine led in all animals to a dose-dependent suppression of body weight increase and of food and water consumption.
The behavioural changes of the animals also showed a distinct dependence from the dose administered and the duration of treatment. These changes can be classified as follows:

a) "sedation"

b) fear (anxiety) and hypersensivity

c) stereotyped behaviour

d) excitement and aggressive behaviour
(episodes of spontaneous and severe fighting behaviour, bursts of aggressive activity)

e) tolerance (adaption)

f) withdrawal

Acute administration of apomorphine led to episodes of fighting behaviour, which was effectively antagonized by pretreatment with haloperidol or yohimbine.

After the first day of clonidine application a significant decrease of noradrenaline and especially of dopamine concentration in brain-stem regions occurred. During the subsequent treatment the levels of noradrenaline remained significantly reduced, while the dopamine concentration showed a tendency to increase.

The turnover of both amines was significantly decreased after the first day of treatment. At the seventh day it was distinctly elevated for dopamine and slightly increased for noradrenaline.

The influence of clonidine upon central biogenic amines and adrenoceptors is discussed.
The present results point to an involvement of central catecholamines in the action of clonidine and indicate a certain parallelism to the effects of the psychoanaleptic drug amphetamine.

L i t e r a t u r

ADOLPH, E. F.
Urges to eat and drink in rats
Amer. J. Physiol. 151, 110 - 125 (1947)

AHLSKOG, J. E. and HOEBEL, B. G.
Overeating and obesity from damage to a noradrenergic system in the brain
Science 182, 166 - 169 (1973)

VON ALBERT, H.-H.
Die Objektivierung des sedierenden Effektes von Catapresan durch die Elektronystagmographie
In: Hochdrucktherapie, Ed.: L. Heilmeyer, G. Thieme Verlag Stuttgart, pp 176 - 179 (1968)

VON ALBERT, H.-H.
"Der Nachweis sedativer Wirkungen durch die Elektronystagmographie"
Arzneimittel - Forsch. 19, 1537 - 1543 (1969)

ANAND, B. K. and BROBECK, J. R.
Hypothalamic control of food intake in rats and cats
Yale J. Biol. Med. 24, 123 - 140 (1951)

ANAND, B. K. and Dua, S.
Feeding responses induced by electrical stimulation of the hypothalamus in cat
Indian J. med. Res. 43, 113 - 122 (1955)

ANDÉN, N.-E., CORRODI, H., DAHLSTRÖM, A. and FUXE, K.
Effects of tyrosine hydroxylase inhibition on the amine levels of central monoamine neurons
Life Sci. 5, part I, 561 - 568 (1966)

ANDÉN, N.-E., RUBENSON, A., FUXE, K. and HÖKFELT, T.
Evidence for dopamine receptor stimulation by apomorphine
J. Pharm. Pharmacol. 19, 627 - 628 (1967)

ANDÉN, N.-E., CARLSSON, A. and HÄGGENDAL, J.
Adrenergic mechanismus
A. Rev. Pharmac. 9, 119 - 134 (1969)

ANDÉN, N.-E., CORRODI, H., FUXE, K., HÖKFELT, B., HÖKFELT, T., RYDIN, C. and SVENSSON, T.
Evidence for a central noradrenaline receptor stimulation by clonidine
Life Sci. 9, part I, 513 - 523 (1970)

ANDÉN, N.-E.
Effects of amphetamine and some other drugs on central catecholamine mechanisms
In: International Symposium on Amphetamines and Related Compounds, Ed.: E. Costa and S. Garattini, Raven Press, New York, pp 447 - 462 (1970a)

ANDÉN, N.-E., BUTCHER, S. G., CORRODI, H., FUXE, K. and UNGERSTEDT, U.
Receptor activity and turnover of dopamine and noradrenaline after neuroleptics
Europ. J. Pharmacol. 11, 303 - 314 (1970b)

ANDÉN, N.-E., STRÖMBOM, U. and SVENSSON, T.H.
Dopamine and noradrenaline receptor stimulation: reversal of reserpine-induced suppression of motor activity
Psychopharmacologia (Berl.) 29, 289 - 298 (1973)

ANDERSSON, B. and LARSSON, S.
Water and food intake and the inhibitory effect oft amphetamine on drinking and eating before and after "prefrontal lobotomy" in dogs
Acta physiol. scand. 38, 22 - 30 (1957)

AUTRET, A. M., SCHMITT, H., FÉNARD, S. and PÉTILLOT, N.
Comparison of haemodynamic effects of
α-sympathomimetic drugs
Europ. J. Pharmacol. 13, 208 - 217 (1970)

BANDLER, R.
Chemical stimulation of the rat midbrain
and aggressive behaviour
Nature New Biol. 229, 222 - 223 (1971)

BARTETT
Regressionsgerade
referiert in: Lothar Sachs, Statistische
Auswertungsmethoden
Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York

BARTHOLINI, G., BLUM, J. E. and PLETSCHER, A.
Dopa-induced locomotor stimulation
after inhibition of extracerebral decarboxylase
J. Pharm. Pharmacol. 20, 228 - 229 (1969)

BENKERT, O. and KÖHLER, B.
Intrahypothalamic and intrastriatal dopamine
and norepinephrine injections in relation to
motor hyperactivity in rats
Psychopharmacologia (Berl.) 24, 318 - 325 (1972)

BENKERT, O., GLUBA, H. and MATUSSEK, N.
Dopamine, noradrenaline and 5-hydroxytryptamine
in relation to motor activity, fighting and
mounting behaviour
I: l-DOPA and dl-threo-dihydroxyphenylserine
in combination with Ro 4-4602, pargyline
and reserpine
Neuropharmacology 12, 177 - 186 (1973)

BENKERT, O., RENZ, A. and MATUSSEK, N.
Dopamine, noradrenaline and 5-hydroxytryptamine in relation to motor activity, fighting and mounting behaviour
II: l-Dopa and dl-threo-dihydroxyphenylserine in combination with Ro 4-4602 and parachlorphenylalanin
Neuropharmacology 12, 187 - 193 (1973a)

BERGER, B. D., WISE, C. D. and STEIN, L
Norapinephrine: reversal of anorexia in rats with lateral hypothalamic damage
Science 172, 281 - 284 (1971)

BERTLER, Å. and ROSENGREN, E.
On the distribution in brain of monoamines and of enzymes responsible for their formation
Experientia (Basel) 15, 382 - 384 (1959)

BERTLER, Å. and ROSENGREN, E.
Occurrence and distribution of dopamine in brain and other tissues
Experientia (Basel) 15, 10 (1959a)

BERTLER, Å. and ROSENGREN, E.
Occurrence and distribution of catecholamines in brain
Acta physiol. scand. 47, 350 (1959b)

BERTLER, Å.
Effect of reserpine on the storage of catecholamines in brain and other tissues
Acta physiol. scand. 51, 75 - 83 (1961)

BOCK, K. D., HEIMSOTH, V., MERGUET, P. und SCHOENERMARK, J.
Klinische und klinisch-experimentelle Untersuchungen mit einer neuen blutdrucksenkenden Substanz: Dichlorphenylaminoimidazolin
Dt. med. Wschr. 91, 1761 - 1770 (1966)

BOISSIER, J. R., GIUDICELLI, J. F., FICHELLE, J. and SCHMITT, H. & H.
Cardiovascular effects of 2-(2,6-dichlorophenylamino)-2-imidazoline (St 155):
I. Peripheral sympathetic system
Europ. J. Pharmacol. 2, 333 - 339 (1968)

BOOTH, D. A.
Mechanism of action of norepinephrine in eliciting and eating response on injection into the rat hypothalamus
J. Pharmacol. exp. Ther. 160, 336 - 348 (1968)

BOOTH, D. A.
Amphetamine anorexia by direct action on the adrenergic feeding system of rat hypothalamus
Nature (Lond.) 217, 869 - 870 (1968a)

BROEKKAMP, C. and VAN ROSSUM, J. M.
Clonidine induced intrahypothalamic stimulation of eating in rats
Psychopharmacologia (Berl.) 25, 162 - 168 (1972)

BROWN, R. and ENGEL, J
Evidence for catecholamine involvement in the suppression of locomotor activity due to hypoxia
J. Pharm. Pharmacol. 25, 815 - 819 (1973)

BURN, J. H. and RAND, M. J.
The action of sympathomimetic amines in animals treated with reserpine
J. Physiol. (Lond.) 144, 314 - 336 (1958)

BUTCHER, L. L. and ANDÉN, N.-E.
Effects of apomorphine and amphetamine on schedule-controlled behaviour; reversal of tetrabenazine suppression and dopaminergic correlates
Europ. J. Pharmacol. 6, 255 - 264 (1969)

CARLISLE, H. J.
Differential effects of amphetamine on food and water intake in rats with lateral hypothalamic lesions
J. comp. Physiol. Psychol. 58, 47 - 54 (1964)

CARLSSON, A., LINDQVIST, M. and MAGNUSSON, T.
3,4-dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan as reserpine antagonists
Nature (Lond.) 180, 1200 (1957)

CARLSSON, A.
Functional significance of drugs. Induced changes in brain monoamine levels
In: Progress in brain reserarch: Biogenic Amines
Ed.: H. E. and W. A. Himwich, vol. 8, pp 9 - 27,
Elsevier Publ. Co., Amsterdam (1964)

CARLSSON, A. and LINDQVIST, M.
Metatyrosine as a tool for selective protection of catecholamine stores against reserpine
Europ. J. Pharmacol. 2, 187 - 192 (1967)

CARLSSON, A., LINDQVIST, M. and MAGNUSSON, T.
On the biochemistry and possible functions of dopamine and noradrenaline in brain
In: Ciba Foundation Symposium on Adrenergic Mechanisms
Ed.: J. R. Vane, J. & A. Churchill LTD, London
pp 432 - 439 (1970)

CHANCE, M.
A peculiar form of social behaviour induced in mice by amphetamine
Behaviour 1, 64 - 70 (1948)

CHANG, C. C.
A sensitive method for spectrophotofluorometric assay of catecholamines
Int. J. Neuropharmacol. 3, 643 - 649 (1964)

CONSTANTINE, J. W. and MC SHANE, W. K.
Analysis of the cardiovascular effects of 2-(2,6-dichlorophenylamino)-2-imidazoline hydrochloride (catapres)
Europ. J. Pharmacol. 4, 109 - 123 (1968)

CONTE, M., LEHR, D., GOLDMAN, W. and KRUKOWSKI, M.
Inhivition of food intake by beta-adrenergic stimulation
Pharmacologist 10, 180 (1968)

COOLS, A. R. and VAN ROSSUM, J. M.
Caudal dopamine and stereotyped behaviour of cats
Arch. int. Pharmacodyn. 187, 163 - 173 (1970)

COOLS, A. R.
The function of dopamine and its antagonism in the caudate nucleus of cats in relation to the stereotyped behaviour
Arch. int. Pharmacodyn. 194, 259 - 269 (1971)

CORRODI, H., FUXE, K., LJUNGDAHL, A. and ÖGREN, S.-O.
Studies on the action of some psychoactive drugs on central noradrenaline neurones after inhibition of dopamine- β-hydroxylase
Brain Reserarch 24, 451 - 470 (1970)

COSTA, E. and NEFF, N. H. (s. GLOWINSKI and BALDESSARINI 1966)
Isotopic and non-isotopic measurements of the rate of catecholamine biosynthesis
In: Biochemistry and Pharmacology of the Basal Ganglia, Ed.: E. Coasta, L. Coté and M. D. Yahr, Raven Press, New York (1966)

CREVELING, C. R., DALY, J., TOKUYAMA, T. and WITKOP, B.
The Combined use of α-methyltyrosine and threo-dihydroxyphenylserine-selevtive reduction of dopamine levels in the central nervous system
Biochem. Phamacol. 17, 65 - 70 (1968)

DAVIDOV, M., KAKAVIATOS, N. and FINNERTY, F. A.
The antihypertensive effects of an imidazoline compound
Clin. Pharmacol. Ther. 8, 810 - 816 (1967)

DELBARRE, B. et SCHMITT, H.
Influences pharmacologiques exercées sur la durée du sommeil provoqué chez le poussin
C.r. séanc. soc. Biol. 163, 1922 - 1926 (1969)

DELBARRE, B. and SCHMITT, H.
Sedative effects of α-sympathomimetic drugs and their antagonism by adrenergic and cholinergic blocking drugs
Europ. J. Pharmacol. 13, 356 - 363 (1970)

DELBARRE, B. and SCHMITT, H.
A further attempt to characterize sedative receptors activated by clonidine in chickens and mice
Europ. J. Pharmacol. 22, 355 - 359 (1973)

VON DELBRÜCK, ORLA
Ergebnisse toxikologischer und teratologischer Tierversuche mit 2-(2,6-Dichlorphenylamino)-2-imidazolin-hydrochlorid
Arzneimittel-Forsch. 16, 1053 - 1055 (1966)

DELGADO, J. M. R. and ANAND, B. K.
Increase of food intake induced by electrical stimulation of the lateral hypothalamus
Amer. J. Physiol. 172, 162 - 168 (1953)

DOMINIC, J. A. and MOORE, K. E.
Acute effects of α-methyltyrosine on brain catecholamine levels and on spontaneous and amphetamine-stimulated activity in mice
Arch. int. Pharmacodyn. 178, 166 - 176 (1969)

EHRHARDT, J. D.
Métabolisme du catapressan. Action hypotensive du 4-hydroxycatapressan
Thérapie 27, 947 - 954 (1972)

EHRICH, W. E. and KRUMBHAAR, E. B.
The effect of large doses of benzedrine sulfate on the albino rat: Functional and tissue changes
Ann. intern. Med. 10, 1847 - 1888 (1937)

EHRINGER, H.
Die Wirkung von 2-(2,6-Dichlorphenylamino)-2-imidazolin-hydrochlorid auf die Extremitäten-durchblutung, den Blutdruck und die Venen-kapazität bei Normotonikern
Arzneimittel-Forsch. 16, 1165 - 1169 (1966)

EPSTEIN, A. N.
Suppression of eating and drinking by amphetamine and other drugs in normal and hyperphagic rats
J. comp. Physiol. Psychol. 52, 37 - 45 (1959)

EPSTEIN, A. N., FRITZSIMONS, J. T. and SIMONS, B. J.
Drinking caused by injection of angiotensin into the brain of the rat
J. Physiol. (Lond.) 200, 98 - 100 (1969)

EPSTEIN, A. N., FRITZSIMONS, J. T. and ROLLS, B. J.
Drinking induced by injection of angiotensin into the brain of the rat
J. Physiol. (Lond.) 210, 457 - 474 (1970)

ERNST, A. M.
Relation between the action of dopamine and apomorphine and their o-methylated derivatives upon the CNS
Psychopharmacologia (Berl.) 7, 391 - 399 (1965)

ERNST, A. M. and SMELIK, P. G.
Site of action of dopamine and apomorphine on compulsive gnawing behaviour in rats
Experientia (Basel) 22, 837 - 838 (1966)

ERNST, A. M.
Mode of action of apomorphine and dexamphetamine on gnawing compulsion in rats
Psychopharmacologia (Berl.) 10, 316 - 323 (1967)

EVERETT, G. M.
Role of dopamine in aggressive and motor responses in male mice
Pharmacologist 10, 181 (1968)

FELDBERG, W. and SHERWOOD, S. L.
Injections of drugs into the lateral ventricle of the cat
J. Physiol. (Lond.) 123, 148 - 167 (1954)

FOG, R., RANDRUP, A. and PAKKENBERG, H.
Aminergic mechanisms in corpus striatum and amphetamine-induced behaviour
Psychopharmacologia (Berl.) 11, 179 - 183 (1967)

FRANK, H. und VON LOEWENICH-LAGOIS, K.
Therapeutische Prüfung und Untersuchungen zur Nierenfunktion mit einer neuen blutdrucksenkenden Substanz (St 155)
Dtsch. med. Wschr. 91, 1680 - 1686 (1966)

FRIEDMAN, E., STARR, N. and GERSHON, S.
Catecholamine synthesis and the regulation of food intake in the rat
Life Sci. 12 part I, 317 - 326 (1973)

FRITZSIMONS, J. T.
The role of renal thirst factor in drinking induced by extracellular stimuli
J. Physiol. (Lond.) 201, 349 - 368 (1969)

FÜGNER, A.
Antagonism of the drug induced behavioural sleep in chicks
Arzneimittel-Forsch. 21, 1350 - 1352 (1971)

FÜGNER, A. and HOEFKE, W.
A sleep-like state in chicks caused by biogenic amines and other compounds; quantitative evaluation
Arzneimittel-Forsch. 21, 1243 - 1247 (1971)

FUXE, K. and UNGERSTEDT, U.
Histochemical, biochemical and functional studies on central monoamine neurons after acute and chronic amphetamine administration
In: International Symposium on Amphetamines and Related Compounds, Ed.: E. Costa and S. Garattini, Raven Press, New York, pp 257 - 288 (1970)

GARATTINI, S., GIACALONE, E. and VALZELLI, L.
Isolation, aggression and brain 5-hydroxytryptamin turnover
J. Pharm. Pharmacol. 19, 338 - 339 (1967)

GIACALONE, E., TANSELLA, M., VALZELLI, L. and GARATTINI, S.
Brain serotonin metabolism in isolated aggressive mice
Biochem. Pharmacol. 17, 1315 - 1327 (1968)

GLOWINSKI, J. and BALDESSARINI, R. J.
Metabolism of norepinephrine in the central nervous system
Pharmacol. Rev. 18, 1201 - 1238 (1966)

GOGOLAK, G. und STUMPF, C.
Wirkungen von 2-(2,6-Dichlorphenylamino)-2-imidazolin hydrochlorid (St 155) auf die EEG-Weckreaktion beim Kaninchen
Arzneimittel-Forsch. 16, 1050 - 1052 (1966)

GOLDMAN, H. W., LEHR, D. and FRIEDMAN, E.
Antagonistic effects of alpha and beta-adrenergically coded hypothalamic neurones on consummatory behaviour in the rat
Nature (Lond.) 231, 453 - 455 (1971)

GRABNER, G., MICHALEK, P., POKORNY, D. und VORMITTAG, E.
Klinische und experimentelle Untersuchungen mit der neuen blutdrucksenkenden Substanz 2-(2,6-Dichlorphenylamino)-2-imidazolin-HCl
Arzneimittel-Forsch. 16, 1174 - 1179 (1966)

GRAUBNER, W. und WOLF, M. P.
Kritische Betrachtungen zum Wirkungsmechanismus des 2-(2,6-dichlorophenylamino)-2-imidazolin hydrochlorids
Arzneimittel-Forsch. 16, 1055 - 1058 (1966)

GROSSMAN, S. P.
Eating or drinking elicited by direct adrenergic or cholinergic stimulation of hypothalamus
Science 132, 301 - 302 (1960)

GROSSMAN, S. P.
Direct adrenergic and cholinergic stimulation of hypothalamic mechanisms
Amer. J. Physiol. 202, 872 - 882 (1962)

GROSSMAN, S. P.
Effects of adrenergic and cholinergic blocking agents on hypothalamic mechanisms
Amer. J. Physiol. 202, 1230 - 1236 (1962a)

GUERRERO-FIGUERROA, R., GALLANT, D. M., GALATAS, R. F. and RYE, M. M.
Effects of yohimbine on CNS structures: Neurophysiological and behavioural correlations
Psychopharmacologia (Berl.) 25, 133 - 145 (1972)

GUNNE, L.-M.
Brain catecholamines in the rage response evoked by intracerebral stimulation and ablation
In: Aggressive behaviour, Ed.: S. Garattini and E. Sigg, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam, pp 238 - 242 (1970)

HANSON, L. C.
The disruption of conditioned avoidance response following selective depletion of brain catecholamines
Psychopharmacologia (Berl.) 8, 100 - 110 (1965)

HANSON, L. C.
Evidence that the central action of amphetamine is mediated via catecholamines
Psychopharmacologia (Berl.) 9, 78 - 80 (1966)

HANSON, L. C.
Evidence that the central action of (+) amphetamine is mediated via catecholamines
Psychopharmacologia (Berl.) 10, 289 - 297 (1967)

HANSSON, L., HUNYOR, S. N., JULIUS, S. and HOOBLER, S. W.
Blood pressure crisis following withdrawal of clonidine (catapres, catapresan), with special reference to arterial and urinary catecholamine levels, and suggestions for acute management
Am. Heart J. 85, 605 - 610 (1973)

HASSELAGER, E., ROLINSKI, Z. and RANDRUP, A.
Specific antagonism by dopamine inhibitors of items of amphetamine induced aggressive behaviour
Psychopharmacologia (Berl.) 24, 485 - 495 (1972)

HERMAN, Z. S.
Influence of some psychotropic and adrenergic blocking agents upon amphetamine stereotyped behaviour in white rats
Psychopharmacologia (Berl.) 11, 136 - 142 (1967)

HERMAN, Z. S.
The effects of noradrenaline on rat's behaviour
Psychopharmacologia (Berl.) 16, 369 - 374 (1970)

HERMAN, Z. S., TRZECIAK, H., CHRUŚCIEL, T. L., KOŁADA, K. K., DRYBAŃSKI, A. and SOKOŁA, A.
The influence of prolonged amphetamine treatment and amphetamine withdrawal on brain biogenic amine content and behaviour in the rat
Psychopharmacologia (Berl.) 21, 74 - 81 (1971)

HOEFKE, W. und KOBINGER, W.
Pharmakologische Wirkungen des 2-(2,6-Dichlorphenylamino)-2-imidazolin hydrochlorid, einer neuen antihypertensiven Substanz
Arzneimittel-Forsch. 16, 1038 - 1050 (1966)

HÖKFELT, B., HEDELAND, H. and DYMLING, J.-F.
Studies on catecholamines, renin and aldosterone following Catapresan^{R} (2-(2,6-Dichlorphenylamine)-2-imidazoline hydrochloride) in hypertensive patients
Europ. J. Pharmacol. 10, 389 - 397 (1970)

HOLMAN, R. B., SHILLITO, E. E. and VOGT, M.
Sleep produced by clonidine (2-(2,6-dichloro-phenylamino)-2-imidazoline hydrochloride)
Br. J. Pharmacol. 43, 685 - 695 (1971)

HORNYKIEWICZ, O.
Dopamine (3-hydroxytyramine) and brain function
Pharmacol. Rev. 18, 925 - 964 (1966)

HORNYKIEWICZ, O.
Gegenwärtiger Stand der biochemisch-pharmakologischen Erforschung des extrapyramidal-motorischen Systems
Pharmakopsych. Neuropsychopharmakol. 1, 6 - 17 (1968)

HORNYKIEWICZ, O.
Dopamine in the basal ganglia - its role and therapeutic implications
Br. med. Bull. 29, 172 - 178 (1973)

IISALO, E. and LAURILA, S.
A clinical trial with a new antihypertensive drug, St 155 (Catapresan)
Current Therap. Res. 9, 358 - 371 (1967)

JANSSEN, P. A. J.
The pharmacology of haloperidol
Int. J. Neuropsychiat. 3, 10 - 18 (1967)

KARLI, P.
Troubles du comportement induits chez le rat par l'amphetamine et le phénidylate (ritaline)
Arch. int. Pharmacodyn. 122, 344 (1960)

KARLI, P., VERGNES, M. and DIDIERGEORGES, F.
Rat-mouse interspecific aggressive behaviour and its manipulation by brain ablation and brain stimulation
In: Aggressive behaviour, Ed.: S. Garattini and E. Sigg, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam, pp 47 - 55 (1969)

KLINGENSTEIN, R. J., WALLACH, M. B. and GERSHON, S.
A comparison of pimozide and thioridazine as antagonists of amphetamine-induced stereotyped behaviour in dogs
Arch. int. Pharmacodyn. 203, 67 - 71 (1973)

KLUPP, H., KNAPPEN, F., OTSUKA, Y., STRELLER, J. and TEICHMANN, H.
Effects of clonidine on central sympathetic tone
Europ. J. Pharmacol. 10, 225 - 229 (1970)

KNOBLOCH, H. und MORR, H.
Einzeldosis-Studien zur Wirkung von 2-(2,6-Dichlorphenylamino)-2-imidazolin-HCl auf Blutdruck und Puls bei Hypertonikern und zur Verträglichkeit
Arzneimittel-Forsch. 16, 1169 - 1174 (1966)

KOBINGER, W. and WALLAND, A.
Investigations into the mechanism of the hypotensive effect of 2-(2,6-dichlorophenyl-amino)-2-imidazoline HCl
Europ. J. Pharmacol. 2, 155 - 162 (1967)

KOBINGER, W. und WALLAND, A.
Kreislaufuntersuchungen mit 2-(2,6-Dichlor-phenylamino)-2-imidazolin hydrochlorid
Arzneimittel-Forsch. 17, 292 - 300 (1967a)

KOBINGER, W.
Über den Wirkungsmechanismus einer neuen antihypertensiven Substanz mit Imidazolin-Struktur
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmac. 258, 48 - 58 (1967b)

KOBINGER, W. and WALLAND, A.
Modulating effect of central adrenergic neurones on a vagally mediated cardioinhibitory reflex
Europ. J. Pharmacol. 22, 344 - 350 (1973)

KOCHSIEK, K. und FRITSCHE, H.
Die Wirkung eines Imidazolinderivates auf den arteriellen Blutdruck, die Hämodynamik und Ventilation
Arzneimittel-Forsch. 16, 1154 - 1160 (1966)

KRAUSE, D.
persönliche Mitteilungen und unveröffentlichte Versuche

KÜNDIG, H., MONNIER, H., LEVIN, N. W. and CHARLTON, R. W.
Mechanism of cation of St 155 on the blood-pressure in rats
Arzneimittel-Forsch. 17, 1440 - 1444 (1967)

LAMMERS, A. J. J. C. and VAN ROSSUM, J. M.
Bizarre social behaviour in rats induced by a combination of a peripheral decarboxylase inhibitor and dopa
Europ. J. Pharmacol. 5, 103 - 106 (1968)

LAPIN, I. and SAMSONOVA, M.
The effect of mice grouping on the tolerance to amphetamine depending on sex, the number of animals in a group and the area of spacing
Bull. exp. Biol. Med. 11, 66 (1964)

LAVERTY, R. and TAYLOR, K. M.
Behavioural and biochemical effects of 2-(2,6-dichlorophenylamino)-2-imidazoline hydrochlorid (St 155) on the central nervous system
Br. J. Pharmacol. 35, 253 - 264 (1969)

LE DOUAREC, J.-C., SCHMITT, H. et LUCET, B.
Influence de la clonidine et des substances α-sympathomimétiques sur la prise d'eau chez le rat assoiffé
J. Pharmacol. (Paris) 2, 435 - 444 (1971)

LE DOUAREC, J.-C., SCHMITT, H. et LUCET, B.
Effets de la clonidine et d'autres agents sympathomimétiques sur la prise de nourriture. Antagonisme par des agents adrénolytiques
J. Pharmacol. (Paris) 3, 187 - 198 (1972)

LEHR, D., MALLOW, J. and KRUKOWSKI, M.
Copious drinking simultaneous inhibition of urine flow elicited by beta-adrenergic stimulation and contrary effect of alpha-adrenergic stimulation
J. Pharmacol. exp. Ther. 158, 150 - 163 (1967)

LEIBOWITZ, S. F.
Hypothalamic β-adrenergic "satiety" system antagonizes an α-adrenergic "hunger" system in the rat
Nature (Lond.) 226, 963 - 964 (1970)

LEIMDORFER, A.
The action of sympathomimetic amines on the central nervous system and the blood sugar: Relation of chemical structure to mechanism of action
J. Pharmacol. exp. Ther. 98, 62 - 71 (1950)

MC KENZIE, G. and KARPOWICZ, K.
Aggressive behaviour in rats following apomorphine treatment and the effects of age
Pharmacologist 12, 207 (1970)

MAGUS, R. D. and LONG, J. P.
Mechanism of hypotensive action of 2-(2,6-Dichlorophenylamino)-2-imidazoline hydrochlorid (St 155) in the cat
J. Pharm. Sci. 57, 594 - 598 (1968)

MAJ, J., SOWINSKA, H., BARAN, L. and KAPTURKIEWICZ, Z.
The effect of clonidine on locomotor activity in mice
Life Sci. 11, part I, 483 - 491 (1972)

MASKREY, M., VOGT, M. and BLIGH, J.
Central effects of clonidine (2-(2,6-Dichlorophenylamino)-2-imidazoline hydrochlorid) upon thermoregulation in the sheep and goat
Europ. J. Pharmacol. 12, 297 - 302 (1970)

MENGE, H. G. und BRAND, U.
Untersuchungen über die Stereotypien nach Amphetamin und Apomorphin sowie deren pharmakologische Beeinflussung
Psychopharmacologia (Berl.) 21, 212 - 228 (1971)

MERGUET, P.,HEIMSOTH, V., MURATA, T. and BOCK, K. D.
Experimental study on the circulatory effects of 2-(2,6-Dichlorophenylamino)-2-imidazoline hydrochlorid in man
Pharmacol. Clin. 1, 30 - 37 (1968)

MICHEL, D., ZIMMERMANN, W., NASSELI, A. und SERAPHIM, P.
Erste Beobachtungen über einen antihypertensiven Effekt von 2-(2,6-Dichlorophenylamino)-2-imidazolin-hydrochlorid am Menschen
Dt. med. Wschr. 91, 1540 - 1547 (1966)

MILLER, N. E., GOTTESMAN, K. S. and EMERY, N.
Dose response to carbachol and norepinephrine in rat hypothalamus
Amer. J. Physiol. 206, 1384 - 1388 (1964)

MODIGH, K.
Effects of isolation and fighting in mice on the rate of synthesis of noradrenaline, dopamine and 5-hydroxytryptamine in the brain
Psychopharmacologia (Berl.) 33, 1 - 17 (1973)

MOORE, K. E.
Toxicity of catecholamine releasing actions of d- and l-amphetamine in isolated and aggregated mice
J. Pharmacol. exp. Ther. 142, 6 - 12 (1963)

MOORE, K. E.
Effects of α-methyl-p-tyrosine (α-MpT) on brain catecholamine depletion and conditioned behaviour
Pharmacologist 7, 170 (1965)

MOORE, K. E., CARR, L. A. and DOMINIC, J. A.
Functional significance of amphetamine-induced release of brain catecholamines
In: International Symposium on Amphetamines and Related Compounds, Ed.: E. Costa and S. Garattini, Raven Press, New York, pp 371 - 384 (1970)

MORPURGO, Clara
Aggressive behaviour induced by large doses of 2-(2,6-dichlorophenylamino)-2-imidazoline hydrochloride (St 155) in mice
Europ. J. Pharmacol. 3, 374 - 377 (1968)

MUNKVAD, J. and RANDRUPP, A.
The persistence of amphetamine stereotypies of rats in spite of strong sedation
Acta psychiat. scand. Suppl. 191 (ad vol. 42), 178 - 187 (1966)

NAGATSU, T., LEVITT, M. and UDENFRIEND, S.
Tyrosine hydroxylase: The initial step in norepinephrine biosynthesis
J. biol. Chem. 239, 2910 - 2917 (1964)

NG, J., PHELAN, E. L., MC GREGOR, D. D., LAVERTY, R., TAYLOR, K. M. and SMIRK, H.
Properties of catapres, a new hypotensive drug: A preliminary report
New Zealand Med. J. 66, 864 - 870 (1967)

PAPESCHI, R., SOUKRES, T. L. and YOUDIM, M. B. H.
The effect of yohimbine on brain serotonin metabolism, motor behavior and body temperature of the rat
Europ. J. Pharmacol. 15, 318 - 326 (1971)

PARSONS, W. B. and MORLEDGE, J. H.
Antihypertensive effect of a new imidazoline compound (clonidine) and chlorthalidone alone and in combination
Amer. J. Cardiol. 26, 258 - 261 (1970)

PESKAR, B., LEODOLTER, S. und HERTTING, G.
Die Wirkung verschiedener blutdrucksenkender Pharmaka auf Wasseraufnahme und -abgabe bei Ratten
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak. 265, 335 - 346 (1970)

PESKAR, B., MEYER, D. K., TAUCHMANN, U. and HERTTING, G.
Influence of isoproterenol, hydralazine and phentolamine on the renin activity of plasma and renal cortex of rats
Europ. J. Pharmacol. 9, 394 - 396 (1970a)

PUTZEYS, M. R. and HOOBLER, S. W.
Comparison of clonidine and methyldopa on blood pressure and side effects in hypertensive patients
Amer. Heart. J. 83, 464 - 468 (1972)

QUINTON, R. and HALLIWELL, C.
Effects of α-methyldopa and dopa on the amphetamine excitatory response in reserpinized rats
Nature (Lond.) 200, 178 (1963)

RANDRUP, A., MUNKVAD, J. and UDSEN, P.
Adrenergic mechanisms and amphetamine induced abnormal behaviour
Acta pharmacol. (Kbh.) 20, 145 - 157 (1963)

RANDRUP, A. and MUNKVAD, J.
On the role of catecholamine in the amphetamine excitatory response
Nature (Lond.) 211, 540 (1966)

RANDRUP, A. and MUNKVAD, J.
Stereotyped behaviour produced by amphetamine and other substances
In: Neuropsycho-Pharmacology, Ed.: J. O. Cole, P. Denker, H. Hippius and B. P. Bradley, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam, p 1225 (1966a)

RANDRUP, A. and SCHEEL-KRÜGER, J.
Diethyldithiocarbamate and amphetamine stereotyped behaviour
J. Pharm. Pharmacol. 18, 752 (1966)

RANDRUP, A. and JONAS, W
Brain dopamine and the amphetamine-reserpine interaction
J. Pharm. Pharmacol. 19, 483 - 484 (1967)

RANDRUP, A. and MUNKVAD, J.
Stereotyped activities produced by amphetamine in several animal species and man
Psychopharmacologia (Berl.) 11, 300 - 310 (1967)

RANDRUP, A. and MUNKVAD, J.
Relation of brain catecholamines to aggressiveness and other forms of behavioral excitation
In: Aggressive behaviour, Ed.: S. Garattini and E. B. Sigg, Wiley and Excerpta Medica Foundation, New York-Amsterdam, pp 228 - 236 (1969)

RANDRUP, A. and MUNKVAD, J.
Biochemical, anatomical and psychological investigations of stereotyped behaviour induced by amphetamines
In: International Symposium on Amphetamines and Related Compounds, Ed.: E. Costa and S. Garattini, Raven Press, New York, pp 695 - 713 (1970)

RECH, R. H.
Antagonism of reserpine behavioural depression by d-amphetamine
J. Pharmacol. exp. Ther. 146, 369 - 376 (1964)

ROSENTHAL, J., HOEFKE, W. und WOLFF, H.-P.
Die Wirkung von 2,6 Dichlorphenylamino-imidazolin-HCl auf Blutdruck und Plasmarenin-aktivität bei Ratten
Pflügers Arch. (Europ, J.) Physiol. 312, R 85 - 86 (1969)

VAN ROSSUM, J. M.
Mode of action of psychomotor stimulant drugs
Int. Rev. Neurobiol. 12, 307 - 383 (1970)

VAN ROSSUM, J. M.
Antagonism by neuroleptics of abnormal behaviour induced by activation of brain dopamine receptors
In: The Neuroleptics. Modern Problems of Pharmacopsychiatry, Ed.: D. P. Bobon, Janssen, P. A. J., J. Bobon; Karfer-Basel-München-Paris-New York, Vol. 5, 1 - 11 (1970)

SATTLER, R. W. and VAN ZWIETEN, P. A.
Acute hypotensive action of 2-(2,6-dichlorphenylamino)-2-imidazoline hydrochlorid (St 155) after infusion into the cat's vertebral artery
Europ. J. Pharmacol. 2, 9 - 13 (1967)

SENAULT, B.
Comportement d'agressivité intraspécifique induit par l'apomorphine chez le rat
Psychopharmacologia (Berl.) 18, 271 - 287 (1970)

SENAULT, B.
Influence de l'isolement sur le comportement d'agressivité intraspécifique induit par l'apomorphine chez le rat
Psychopharmacologia (Berl.) 20, 389 - 394 (1971)

SHEARD, M. H.
The effect of p-chlorophenylalanine on behaviour in rats: Relation to brain serotonin and 5-hydroxyindoleacetic acid
Brain Res. 15, 524 - 528 (1969)

SHERMAN, G. P., GREDA, G. J., WOODS, R. J. and BRUCKLEY, J. P.
Evidence for a central hypotensive mechanism for 2-(2,6-dichlorophenylamino)-2-imidazoline (catapresan, St 155)
Europ. J. Pharmacol. 2, 326 - 328 (1968)

SILVERMAN, A.
The effect of drugs on the social behaviour of the laboratory rat (Thesis)
University of Birmingham

SPENGLER, J.
Beeinflussung des Nahrungs- und Trinkverhaltens von Ratten durch getrenntes Futter- und Wasserangebot sowie durch Pharmaka
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 238, 312 - 319 (1960)

SPECTOR, S., SJOERDSMA, A. and UDENFRIEND, S.
Blockade of endogenous norepinephrine synthesis by α-methyl-tyrosine, an inhibitor of tyrosine hydroxylase
J. Pharmacol. exp. Ther. 147, 86 - 95 (1965)

SPIEGEL, E. A.
Physiology of the striopallidum in relation to extrapyramidal function and disorders
In: Biochemical and Neurophysiological Correlations of Centrally Acting Drugs, Ed.: E. Trabucchi, R. Paoletti and N. Canal; Pergamon Press, Oxford (1964)

SCHEEL-KRÜGER, J. and RANDRUP, A.
Stereotype hyperactive behaviour produced by dopamine in the absence of noradrenaline
Life Sci. 6, part I, 1389 - 1398 (1967)

SCHMITT, H., SCHMITT, H., BOISSIER, J. R. and GIUDICELLI, J. F.
Centrally mediated decrease in sympathetic tone induced by 2-(2,6-dichlorophenylamino)-2-imidazoline (St 155, Catapresan)
Europ. J. Pharmacol. 2, 147 - 148 (1967)

SCHMITT, H., SCHMITT, H., BOISSIER, J. R., GIUDICELLI, J. F. and FICHELLE, J.
Cardio-vascular effects of 2-(2,6-dichlorophenylamino)-2-imidazoline hydrochloride (St 155)
II: Central sympathetic structures
Europ. J. Pharmacol. 2, 340 - 346 (1968)

SCHMITT, H. and SCHMITT, H.
Localization of the hypotensive effect of 2-(2,6-dichlorophenylamino)-2-imidazoline hydrochloride (St 155, Catapresan)
Europ. J. Pharmacol. 6, 8 - 12 (1969)

STEIN, L.
Self-stimulation of the brain and the central stimulant action of amphetamine
Fedn. Proc. Fedn. Am. Socs. exp. Biol. 23, 836 - 850 (1964)

STEINBACH, M.
Verhalten von Psyche, Blutdruck und Pulsfrequenz nach Verabreichung des Antihypertensivums "Catapresan"
Med. Welt 8, 456 - 458 (1967)

STOWE, F. R. and MILLER, A. T.
The effects of amphetamine on food intake in rats with hypothalamic hyperphagia
Experientia (Basel) 13, 114 - 155 (1957)

TAUBERGER, G., KUHN, P. und BRUS, M.
Untersuchungen der zentralen sympathicusdämpfenden Wirkungen von Reserpin, α-Methyl-dopa und Clonidin
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak. 266, 464 - 465 (1970)

TAYLOR, K. M. and SNYDER, S. H.
Differential effects of d- and l-amphetamine on behaviour and on catecholamine disposition in dopamine and norepinephrine containing neurons in rat brain
Brain Res. 28, 295 - 309 (1971)

THER, L. und SCHRAMM, H.
Apomorphin-Synergismus (Zwangsnagen bei Mäusen) als Test zur Differenzierung psychotroper Substanzen
Arch. int. Pharmacodyn. 138, 302 - 310 (1962)

THIERRY, A.-M, FEKETE, M. and GLOWINSKI, J.
Effects of stress on the metabolism of noradrenaline, dopamine and serotonin (5-HT) in the central nervous system of the rat
II: Modifications of serotonin metabolism
Europ. J. Pharmacol. 4, 384 - 389 (1968)

TSOUCARIS-KUPFER, D. and SCHMITT, H.
Hypothermic effects of α-sympathomimetic agents and their antagonism by adrenergic and cholinergic blocking drugs
Neuropharmacology 11, 625 - 635 (1972)

UNGERSTEDT, U., Butcher, L. L., Butcher, S. G.
Direct chemical stimulation of dopaminergic mechanisms in the neostriatum of the rat
Brain Res. 14, 461 - 471 (1969)

VALZELLI, L. and GARATTINI, S.
Biochemical and behavioural changes induced by isolation in rats
Neuropharmacology 11, 17 - 22 (1972)

WEINER, N.
Regulation of norepinephrine biosynthesis
A. Rev. Pharmac. 10, 273 - 290 (1970)

WEINER, N., CLOUTIER, G., BJUR, R. and PFEFFER, R. J.
Modification of norepinephrine synthesis in intact tissue by drugs and during short-term adrenergic nerve stimulation
Pharmac. Rev. 24, 203 - 221 (1972)

WEISSMAN, A., KOE, B. K. and TENEN, S. S.
Antiamphetamine effects following inhibition of tyrosine hydroxylase
J. Pharmacol. exp. Ther. 151, 339 - 352 (1966)

WENDT, F. und CASPERS, J.
Körpertemperatur und Schweißsekretion bei körperlicher Belastung unter dem Einfluß von 2-(2,6-Dichlorphenylamino)-2-imidazolin-hydrochlorid
In: Hochdrucktherapie, Ed.: L. Heilmeyer, G. Thieme Verlag, Stuttgart, pp 197 - 201 (1968)

WISE, C. D. and STEIN, L.
Amphetamine: Facilitation of behaviour by augmented release of norepinephrine from the medial forebrain bundle
In: International Symposium on Amphetamines and Related Compounds, Ed.: E. Costa and S. Garattini, Raven Press, New York, pp 463 - 485 (1970)

ZAIMIS, E.
On the pharmacology of catapres (St 155)
In: Catapres in Hypertension, Ed.: M. E. Conolly, London Butterworths, pp 9 - 22 (1970)

Herrn Prof. Dr. D. Krause möchte ich für die Überlassung des Themas sowie für die Unterstützung und die Anregungen bei der Durchführung dieser Arbeit aufrichtig danken.

Weiterhin gilt mein Dank Frau Brigitte Roettger und Herrn Eberhard Manz für die freundliche Hilfe bei den biochemischen Bestimmungen.

Frau Dr. Almut Schäfer danke ich herzlich für viele Hinweise und ihr Interesse an meiner Arbeit.

L e b e n s l a u f

Siefert, Hans-Martin

geboren am 23.6.1945	in Schüttenhofen/Pilsen (CSSR) als Sohn des Studienprofessors Hans W. Siefert und dessen Ehefrau Elfriede, geb. Froschauer.
1952 - 1956	Nach dem Besuch der Grundschule Übertritt in den neusprachlichen Zug des Joh.-Seb.-Bachgymnasiums in Mannheim, dort
1965	am 10.3. Reifeprüfung bestanden.
1965 - 1968	Studium der Humanmedizin an der Ruprecht-Karl-Universität Heidelberg und der Freien Universität Berlin, dort am 29.8. Naturwisschenschaftliche Vorprüfung
1968 - 1972	Studium der Veterinärmedizin an der Freien Universität Berlin, dort
1970	am 20.3. Tierärztliche Vorprüfung
1971	6.4. Erster Abschnitt der Tierärztl. Prüfung
1972	6.4. Zweiter Abschnitt der Tierärztl. Prüfung
1973	30.3. Dritter Abschnitt der Tierärztlichen Prüfung abgelegt. 12.4. Bestallung als Tierarzt.

Seit 1.5.1973 Doktorand an der Fachrichtung Veterinär-Pharmakologie und -Toxikologie der Freien Universität Berlin

B. Ladewig - Dissertationsdruck - 1 Berlin 12 - Pestalozzistraße 106
Tel.: 3 12 88 85 - 3 13 81 98